RÉUSSIR L'ECN

MÉDECINE INTERNE

COLLÈGE NATIONAL
DES ENSEIGNANTS DE MÉDECINE INTERNE



ellipses

MODULE 8. IMMUNOPATHOLOGIE – RÉACTION INFLAMMATOIRE

Question 112	Réaction inflammatoire : aspects cliniques et biologiques. Conduite à tenir
Question 116	Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement
Question 116	Pathologies auto-immunes : anomalies biologiques
Question 116	Pathologies auto-immunes : principes thérapeutiques
Question 117	Lupus érythémateux systémique
Question 117	Syndrome des anticorps anti-phospholipides
Question 119	Maladie de Horton et pseudo-polyarthrite rhizomélique
Question 120	Pneumopathies interstitielles diffuses
Question 124	Sarcoïdose
Question 126	Immunoglobuline monoclonale
Question 128	Athérome : épidémiologie et physiopathologie. Le malade poly-athéromateux
Question 129	Facteurs de risque cardio-vasculaire et prévention
Question 135	Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire

MODULE 11. SYNTHÈSE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

Question 175	Prescription d'un traitement anti-thrombotique
Question 182	Accidents des anticoagulants
Question 186	Asthénie et fatigabilité
Question 209	Malaise, perte de connaissance, crise comitiale chez l'adulte
Question 219	Hyponatrémie – Hypernatrémie
Question 219	Hypokaliémie
Questions 219 et 319	Hypocalcémie – Hypercalcémie

DEUXIÈME PARTIE. MALADIES ET GRANDS SYNDROMES

Question 222	Anémie par carence martiale
Question 270	Pathologie des glandes salivaires
Question 289	Troubles psychosomatiques

TROISIÈME PARTIE. ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

Question 295	Amaigrissement involontaire
Question 297	Anémie
Question 306	Douleurs des membres et des extrémités
Question 311	Éosinophilie
Question 323	Œdèmes des membres inférieurs
Question 327	Orientation diagnostique devant un phénomène de Raynaud
Question 330	Purpura chez l'adulte
Question 332	Splénomégalie
Question 335	Thrombopénie

9 782729 822316

◆ Liste des auteurs ◆

1. **Pr Zahir Amoura** : service de Médecine interne (médecine IV), CHU Pitié-Salpétrière, 83 bd de l'hôpital, 75651 Paris CEDEX 13
2. **Pr Emmanuel Andrès** : service de Médecine interne et Nutrition, CHU Hautepierre, 67098 Strasbourg
3. **Dr Séverine Ansart** : service de Médecine interne et Maladies infectieuses, CHU La Cavale Blanche, boulevard Tanguy-Prigent, 29609 Brest
4. **Pr Philippe Arlet** : service de Médecine interne, hôpital de Rangueil-Larrey 1 Avenue J. Poulhes, 31403 Toulouse
5. **Pr Olivier Aumaître** : service de Médecine interne, hôpital Gabriel Montpied, BP 69, 69003 Clermont Ferrand CEDEX 1
6. **Pr Christiane Broussolle** : service de Médecine interne, Hôtel-Dieu, 1 place de l'Hôpital, 69288 Lyon CEDEX
7. **Pr Patrice Cacoub** : service de Médecine interne (médecine IV), CHU Pitié-Salpétrière, 83 bd de l'hôpital, 75651 Paris CEDEX 13
8. **Pr Pascal Cathébras** : service de Médecine interne, hôpital Nord, 42055 Saint-Étienne CEDEX 2
9. **Dr Costedoat-Chalumeau** : service de Médecine interne (médecine IV), CHU Pitié-Salpétrière, 83 bd de l'hôpital, 75651 Paris CEDEX 13
10. **Dr Olivier Decaux** : service de Médecine G, département de Médecine interne, hôpital Sud CHU Rennes, BP 56129, 35056 Rennes CEDEX
11. **Pr Thierry Disdier** : service de Médecine interne, CHU de Timone, 264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, CEDEX 05
12. **Dr Stéphane Dominique** : clinique pneumologique, CHU Rouen, 76031 Rouen CEDEX
13. **Dr Sylvain Dubecquoi** : laboratoire d'Immunologie, CHU Lille, 59037 Lille CEDEX
14. **Pr Jean Pierre Ducroix** : service de Médecine interne E, hôpital Nord, place Victor Pauchot, CHU Amiens, 80054 Amiens CEDEX
15. **Pr Pierre Duhaut** : service de Médecine interne E, hôpital Nord, place Victor Pauchot, CHU Amiens, 80054 Amiens CEDEX
16. **Pr Olivier Fain** : service de Médecine interne, hôpital Jean Verdier, avenue du 14 Juillet, 91143 Bondy
17. **Pr Bertrand Godeau** : service de Médecine interne, hôpital Henri-Mondor, 51 avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil
18. **Pr Bernard Goichot** : service de Médecine interne et Nutrition, CHU Hautepierre, 67098 Strasbourg
19. **Dr Brigitte Granel** : service de Médecine interne, CHU de Timone, 264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, CEDEX 05
20. **Pr Bernard Grosbois** : service de Médecine G, département de Médecine interne, hôpital Sud CHU Rennes, BP 56129, 35056 Rennes CEDEX
21. **Pr Loïc Guillevin** : service de Médecine interne, hôpital Cochin, 27 rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris
22. **Pr Éric Hachulla** : service de Médecine interne, hôpital Claude Huriez, CHU Lille, 59037 Lille CEDEX

23. **Pr Patrick Jego** : service de Médecine G, département de Médecine interne, hôpital Sud CHU Rennes, BP 56129, 35056 Rennes CEDEX
24. **Pr Pierre Kaminski** : service de Médecine interne, hôpital Central, 29 avenue de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy
25. **Pr Thomas Lecompte** : laboratoire d'Hématologie, hôpital Central, CHU Nancy, 29 avenue de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy
26. **Pr Alain Le Quellec** : service de Médecine interne A, hôpital Saint-Eloi, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier CEDEX 5
27. **Pr Hervé Lévesque** : département de Médecine interne, CHU Rouen, 76031 Rouen CEDEX
28. **Dr Olivier Lidove** : service de Médecine interne, hôpital Bichat, Paris
29. **Dr Nadine Magy** : service de Médecine interne, CHU Jean-Minjoz, 25000 Besançon
30. **Pr Isabelle Marie** : département de Médecine interne, CHU Rouen 76031 Rouen CEDEX
31. **Pr Philippe Massot** : service de Médecine interne, pavillon Dominique-Villars, département pluridisciplinaire de Médecine, CHU Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble
32. **Pr Patrick Mercié** : clinique de Médecine interne, hôpital Saint André, 1 rue Jean Burguet, 33075 Bordeaux CEDEX
33. **Pr Luc Mouthon** : service de médecine interne, hôpital Cochin, 27 rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris
34. **Pr Yvan Le Pennec** : service de Médecine interne et maladies infectieuses, CHU La Cavale Blanche, boulevard Tanguy-Prigent, 29609 Brest
35. **Pr Pierre Phillipe** : fédération de Médecine interne, Maladies infectieuses et Hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Clermont-Ferrand
36. **Dr Marc-André Pistorius** : service de Médecine interne A, Hôtel-Dieu, CHU Nantes, 44093 Nantes CEDEX 1
37. **Pr Bernard Planchon** : service de Médecine interne A, Hôtel-Dieu, CHU Nantes, 44093 Nantes CEDEX 1
38. **Dr Pierre Potier** : service de Médecine interne A, Hôtel-Dieu, CHU Nantes, 44093 Nantes CEDEX 1
39. **Dr Jacques Serratrice** : service de Médecine interne, CHU de Timone, 264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, CEDEX 05
40. **Pr Élisabeth Vidal-Cathala** : clinique médicale A, CHU Dupuytren, 2 rue Martin Luther King, 87042 Limoges CEDEX
41. **Pr Denis Wahl** : service de Médecine H, hôpital Central, CHU Nancy, 29 avenue de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy

◆ Préface ◆

Un premier qualificatif tout d'abord : des « maîtres d'œuvre » ! C'est en effet un très bel ouvrage que notre communauté universitaire a désormais à sa disposition, grâce au rôle fédérateur d'**Hervé LÉVESQUE** et d'**Olivier AUMAÎTRE** qui ont su rassembler le travail de plus de quarante internistes français qui ont mis le meilleur d'eux-mêmes dans ce livre où l'on apprécie à chaque pas l'art de la synthèse, la clarté de l'exposé et ce paradoxe apparent de savoir simplifier son sujet, de le faire comprendre de tous alors que le rédacteur va chaque fois au fond des choses.

Quand on lit ces pages, on est fier d'être « interniste », c'est-à-dire d'appartenir à cette discipline qui refuse la spécialisation excessive d'organe, la vision parcellaire de l'individu et qui sait parler de l'homme malade dans toutes ses dimensions, psychologiques, somatiques et sociales.

Des *« pédagogues » :* autre qualité majeure de tous ces auteurs que nos étudiants vont pleinement apprécier. Ils trouveront en effet dans ces pages les réponses qui leur permettront de comprendre ici les mécanismes physiopathologiques, là le choix raisonné des examens complémentaires, ailleurs la démarche thérapeutique. Je suis persuadé que le « LÉVESQUE et AUMAÎTRE » deviendra très vite le bréviaire indispensable à la veille de chaque contrôle de connaissance de nombreux modules et tout particulièrement de l'examen classant national mais aussi la référence qu'on garde à sa portée de main dans son approche de tout malade, qu'on soit interne de médecine générale ou de toute autre spécialité et au-delà au cours de tout son exercice professionnel.

J'ai particulièrement noté que sur la quarantaine d'auteurs, une dizaine d'entre eux n'étaient pas « encore » professeurs des universités. Voilà donc sans nul doute la relève assurée, ceci me permettant de souligner l'importance que nous devons attacher aux travaux didactiques de toutes celles ou tous ceux qui aspirent à cette promotion... Je suis d'autant plus heureux d'écrire cela en tant que président de la section de médecine interne au Conseil National des Universités, dont le rôle est précisément de nommer de futurs enseignants et de promouvoir ceux qui sont déjà dans la carrière.

Bravo à ces auteurs ! Bravo à Hervé LÉVESQUE et à Olivier AUMAÎTRE d'avoir su mener à bien cet ouvrage. Merci à eux de m'avoir demandé d'écrire ces quelques lignes et de m'associer ainsi très modestement à cette remarquable publication.

Jacques BEYLOT
Président de la sous-section
53.01 du CNU : *« médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement »*

◆ Avant-propos ◆

La Médecine Interne a une transversalité naturelle qui complète l'approche plus spécialisée des nombreuses disciplines d'organe. L'ouvrage, réalisé collectivement par les enseignants de la spécialité, est destiné aux étudiants du deuxième cycle des études médicales. Il s'inscrit dans la démarche de l'examen national classant, à savoir une approche globale du patient. Les questions abordées ne sont pas seulement limitées aux pathologies systémiques ou inflammatoires et les grands syndromes cliniques ou biologiques et leurs approches diagnostiques et ou thérapeutiques ont également été traités. Un choix délibéré a été fait et seuls certains thèmes de la pathologie générale ou systémique ont été abordés au sein des modules 8 et 9 « immunologie-réaction inflammatoire » – « athérosclérose – hypertension – thrombose » et ceci afin de privilégier « *ce qui est fréquent ou grave ou constitue un problème de santé publique et ce qui est cliniquement exemplaire* ».

Une grande partie de l'ouvrage est centrée sur la synthèse clinique et thérapeutique (module 11) et les « grands syndromes et maladies » ; *l'étudiant devant être capable dans des situations cliniques très fréquentes et ou d'urgence d'évaluer la gravité..., de proposer une stratégie diagnostique et thérapeutique adaptée... en insistant sur la polypathologie où les terrains à risque.*

Ainsi cet ouvrage se veut un instrument de travail clair et didactique pour l'étudiant. Son but est de privilégier une approche globale de la pathologie indispensable à la bonne résolution pratique des cas et des situations cliniques auxquels il sera confronté en tant que médecin.

Pr Hervé Lévesque
Secrétaire général de la
Société nationale française
de Médecine Interne (SNFMI)

Pr Olivier Aumaître
Président du Collège
des Enseignants
de Médecine Interne

◆ Table des matières ◆

CHAPITRE 1 ➤ RÉACTION INFLAMMATOIRE : ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES. CONDUITE À TENIR

Module 8. Immunopathologie –
Réaction inflammatoire
Question 112

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Expliquer les principaux mécanismes et les manifestations cliniques et biologiques de la réaction inflammatoire ainsi que les points d'impacts des thérapeutiques anti-inflammatoires.
- Argumenter les procédures diagnostiques devant un syndrome inflammatoire et/ou une VS élevée inexpliquée.

I. DÉFINITION – INTRODUCTION

La réaction inflammatoire est une réaction de défense de l'organisme contre une agression exogène (infection, traumatisme, etc.), et/ou endogène (immunologique ou indéterminée). Dans la majorité des cas, la réaction inflammatoire est une réponse protectrice qui facilite l'élimination de l'agent pathogène et/ou stimule la réparation des tissus lésés. La réaction inflammatoire peut cependant avoir des effets délétères sur l'organisme en cas de réponse inadaptée (réactions allergiques, maladies auto-immunes...). De nombreuses maladies s'accompagnent de réactions inflammatoires : infections, cancers, maladies auto-immunes, maladie thromboembolique, athérothrombose, allergies, etc. La réaction inflammatoire est considérée comme une composante non spécifique des réactions de défense de l'organisme, contrairement à la réponse immunitaire qui est spécifique vis-à-vis de l'agent agresseur. ***La mise en évidence d'un syndrome inflammatoire témoigne d'une pathologie organique, mais n'est aucunement spécifique***. Il ne faut pas confondre le traitement de l'inflammation elle-même et le traitement de la cause. Le traitement du syndrome inflammatoire doit être étiologique et non symptomatique.

II. PRINCIPAUX MÉCANISMES

Trois étapes peuvent être distinguées au cours de la réaction inflammatoire : phase d'initiation, phase d'amplification, et phase de cicatrisation.

a) **Phase d'initiation :** elle correspond à la reconnaissance d'un danger. Les principales cellules impliquées sont les polynucléaires et les monocytes/macrophages qui expriment des récepteurs pour les « signaux dangers ». Quatre systèmes de protéines plasmatiques sont activés

dans la réponse immédiate : **le système de la coagulation, le système de la fibrinolyse, le système du complément, et le système contact**. L'activation de ces systèmes aboutit à la sécrétion de médiateurs. Ces différents systèmes possèdent des inhibiteurs qui permettent le contrôle de la réaction inflammatoire, tel le C1 inhibiteur dans le système du complément, ou l'anti-thrombine III, la protéine C, et la protéine S dans le système de la coagulation.

b) **Phase d'amplification :** les principales cellules impliquées sont les polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles, basophiles), les mastocytes, les monocytes/macrophages, les cellules endothéliales, et les plaquettes. Les systèmes d'activation plasmatique entraînent la formation de dépôts de fibrine, de thrombi, et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Les autres médiateurs impliqués sont des médiateurs lipidiques (principalement la phospholipase A2), et des cytokines (interleukine 1 [IL1], IL6, et tumor necrosis factor [TNF alpha]) qui sont les principales protéines pro-inflammatoires. D'autres cytokines ont un rôle anti-inflammatoire, tels l'IL10 ou le TGF bêta (*Transforming Growth Factor*).

c) **Phase de cicatrisation :** les fibroblastes sont les principaux artisans de la cicatrisation. Ils sont attirés et stimulés par de nombreuses cytokines et facteurs de croissance.

Pour illustrer l'importance variable de ces 3 phases de la réaction inflammatoire, il suffit de se souvenir que la réponse inflammatoire induite par une infection bactérienne est bien différente de celle induite par une plaie vasculaire.

III. MANIFESTATIONS CLINIQUES

La réaction inflammatoire induit un effet local aboutissant aux 4 signes cardinaux : ***rougeur, douleur, tumeur, chaleur***.

La plupart des effets généraux (systémiques) de la réaction inflammatoire sont dus à l'action de cytokines pro-inflammatoires. L'altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement) est due essentiellement à l'IL1 et au TNF alpha, via leurs effets sur le système nerveux central. Ces deux cytokines induisent la sécrétion de leptine impliquée dans l'anorexie. La cachexie est surtout due à l'action du TNF alpha sur les muscles. La fièvre est médiée par l'IL1, le TNF alpha, et l'interféron alpha.

Dans certains cas, l'inflammation qui est indispensable à la survie de l'organisme agressé, peut devenir pathogène (exemples : choc septique au cours d'une infection aiguë avec risque de décès dans les premières heures, cachexie lors d'une infection chronique ou d'une tumeur, réaction fibrosante évolutive).

IV. MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

Le premier temps consiste à affirmer le diagnostic de syndrome inflammatoire biologique grâce aux dosages spécifiques des protéines de l'inflammation, puis d'en rechercher la cause.

A. La vitesse de sédimentation érythrocytaire

Bien que la vitesse de sédimentation érythrocytaire ait été longtemps prescrite comme un examen biologique de première ligne, ses performances diagnostiques pour la démarche vis-à-vis d'une maladie inflammatoire sont médiocres (sensibilité 50 %, spécificité 97 %, valeur prédictive positive 46 %, valeur prédictive négative 97 %). ***Vitesse de sédimentation élevée ne signifie pas syndrome inflammatoire***. De très nombreux faux positifs et faux négatifs de la vitesse de sédimentation érythrocytaire existent (cf. tableau 2).

B. Dosages spécifiques des protéines de l'inflammation

Pour faire un diagnostic de certitude d'une inflammation biologique, on dispose de dosages fiables, sensibles et spécifiques, de protéines de l'inflammation, dont la plupart sont produites par le foie sous l'influence de cytokines (IL6, IL1, TNF alpha). On peut classer les diverses protéines de l'inflammation en fonction de leur cinétique de production, en protéines de l'inflammation aiguë et protéines de l'inflammation subaiguë.

- La ***C-réactive protéine*** a une cinétique très rapide (protéine de l'inflammation aiguë), sa concentration plasmatique augmente dès la 6e heure, son taux plasmatique varie d'un facteur 10 à 1 000 en fonction de la cause, sa demi-vie est courte (12 heures), et son taux redevient rapidement normal dès la fin de la réaction inflammatoire.
- Les autres protéines majeures de l'inflammation, ***haptoglobine, orosomucoïde*** (ou alpha I glycoprotéine acide), et ***fibrinogène*** ont une cinétique plus lente (protéine de l'inflammation subaiguë). Elles atteignent un taux plasmatique maximal après 3 ou 4 jours, leur taux ne varie que d'un facteur de 2 à 10, et leur demi-vie est plus longue (3 à 6 jours).
- Certaines protéines (albumine, pré-albumine, transferrine) sont dites protéines « négatives » de l'inflammation car leur taux diminue parallèlement à l'augmentation des taux de l'haptoglobine, l'orosomucoïde et du fibrinogène.
- Certains facteurs peuvent, même en présence d'une inflammation biologique importante, diminuer le taux des protéines de l'inflammation et fausser l'analyse : insuffisance hépatocellulaire (baisse de l'haptoglobine, de l'orosomucoïde, du fibrinogène), déficit génétique en haptoglobine, hémolyse intravasculaire (baisse de l'haptoglobine), syndrome néphrotique (baisse de l'orosomucoïde).

C. Autres anomalies biologiques

En cas de syndrome inflammatoire persistant, sont souvent associées anémie, hyperplaquettose, et hyperleucocytose.

- ***L'anémie inflammatoire*** est normochrome, normocytaire, et arégénérative. Elle peut parfois être microcytaire, avec un fer sérique bas (par séquestration du fer dans les macrophages), mais avec une ferritinémie élevée.
- **L'électrophorèse des protéines sériques**, dans l'exploration d'un syndrome inflammatoire permet d'identifier un bloc bêta-gamma évocateur de cirrhose, une hypergammaglobulinémie polyclonale particulière à certains processus inflammatoires (**tableau 1**), et surtout un pic monoclonal (myélome, hémopathie lymphoïde, gammapathie monoclonale de signification indéterminée). Les variations des protéines de l'inflammation entraînent des modifications de l'électrophorèse des protides : l'orosomucoïde migre en alpha 1, l'haptoglobine en alpha 2, le fibrinogène en bêta-gamma. La C-réactive protéine migre en gamma.
- **La procalcitonine** semble intéressante puisqu'elle n'augmente pas ou peu au cours des poussées des maladies inflammatoires ni au cours des infections virales, mais seulement au cours des infections sévères bactériennes, parasitaires ou fongiques. Sa cinétique (augmentation dès la 3e heure) et un dosage rapide (2 heures) en font un marqueur prometteur dans les situations d'urgence.

Tableau 1. Étiologie des hypergammaglobulinémies polyclonales.

1. **Avec syndrome inflammatoire**

- Infections chroniques
  - bactériennes : septicémies, endocardites, foyers infectieux profonds, tuberculose ;
  - infections virales : VIH (+++), hépatites virales (VHC, VHB), CMV, EBV ;
  - mycoses systémiques, parasitoses : kala-azar, leishmaniose, paludisme.
- Maladies ganglionnaires
  - sarcoïdose ;
  - lymphomes, (en particulier lymphome angio-immunoblastique).
- Maladies auto-immunes
  - polyarthrite rhumatoïde ;
  - lupus érythémateux systémique ;
  - syndrome de Sharp ;
  - syndrome de Gougerot-Sjögren (l'élévation de la vitesse de sédimentation est souvent le fait d'une hypergammaglobulinémie isolée).

2. **Sans syndrome inflammatoire**

1. Avec syndrome inflammatoire

- Maladies chroniques du foie
  - hépatites alcooliques (IgA +++) ;
  - hépatites virales (VHC, VHB) ;
  - hépatites auto-immunes, cirrhose biliaire primitive ;
  - hépatites granulomateuses : infections, toxiques, sarcoïdose ;
  - fibrose hépatique, cancer du foie.
- Autres pathologies non-hépatiques
  Toutes les pathologies (infectieuses ou auto-immunes) à distance d'une poussée.

V. POINTS D'IMPACTS DES THÉRAPEUTIQUES ANTI-INFLAMMATOIRES

A. Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes interagissent avec la membrane cellulaire, pénètrent dans le cytoplasme puis se fixent sur des **récepteurs cytosoliques spécifiques** (GR alpha = *glucocorticoid Receptor alpha*), provoquant la libération des chaperonines de ces récepteurs.

Les glucocorticoïdes agissent ensuite sur de nombreuses molécules cibles qui interviennent dans la réaction inflammatoire : cytokines et chimiokines, molécules d'adhésion, enzymes [inhibition de la NO synthétase inductible, inhibition de la phospholipase A2 et de la cyclo-oxygénase 2 (Cox2), inhibition de la phospholipase C].

Les glucocorticoïdes induisent aussi la synthèse de la lipocortine 1 et de l'annexine 1 qui sont elles-mêmes inhibitrices de la phospholipase A2. Cette inhibition de la phospholipase A2, point d'action majeur des glucocorticoïdes, entraîne une réduction de la synthèse d'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines et des leucotriènes. Les corticoïdes sont également des inhibiteurs de l'IL1.

Les corticoïdes endogènes induisent la synthèse de la plupart des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, alors que l'utilisation de glucocorticoïdes synthétiques à doses thérapeutiques bloque leur production en diminuant l'action du TNF alpha et des IL1 et 6.

Récemment, la compréhension des mécanismes de l'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes a permis de développer des composés dissociés, avec effets anti-inflammatoires et absence d'effets endocrines et métaboliques significatifs. En pratique clinique, des corticoïdes dissociés sont déjà utilisés, notamment des formes inhalées prescrites dans l'asthme (BUDESONIDE®, MOMETASONE®, FLUTICASONE®).

B. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

La famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui tous inhibent la cyclo-oxygénase, comporte 3 groupes de molécules : les AINS dits classiques

(DICLOFENAC®, NAPROXENE®, OXICAMS®, PROFENES®, INDOMETHACINE®, SULINDAC®...), l'ASPIRINE, et plus récemment les inhibiteurs spécifiques de la Cox2 ou COXIBS (CELECOXIB®, ROFECOXIB®). L'avantage théorique des COXIBS par rapport aux AINS classiques est d'induire une inhibition spécifique de la Cox2 (en épargnant l'action de la Cox1 présente dans la muqueuse gastrique, les reins, les plaquettes, et l'endothélium).

Les principales indications des AINS sont **rhumatologiques** (rhumatismes inflammatoires aigus et chroniques périphériques, arthrites micro-cristallines, spondylarthropathies). Dans ces indications, les AINS constituent même un critère diagnostique. Ils sont d'autre part utilisés en cardiologie, dans les pathologies coronaires (pour leur activité anti-agrégante plaquettaire, aspirine < 325 mg/j), et dans le traitement des péricardites aiguës (aspirine 1 à 3 g/j).

C. Autres thérapeutiques anti-inflammatoires

Très récemment des médicaments dirigés spécifiquement contre certaines cytokines pro-inflammatoires ont été développés avec succès, tels que les anticorps anti-TNF alpha utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, ou les spondylarthropathies sévères.

VI. ARGUMENTER LES PROCÉDURES DIAGNOSTIQUES DEVANT UN SYNDROME INFLAMMATOIRE ET/OU UNE VS ÉLEVÉE INEXPLIQUÉE

L'interrogatoire et l'examen clinique ont une place essentielle permettant d'évoquer le diagnostic dans 2/3 des cas.

A. Raisons pour lesquelles la vitesse de sédimentation n'est pas un outil fiable pour le diagnostic de syndrome inflammatoire

La vitesse de sédimentation peut être augmentée dans de nombreuses situations physiologiques ou pathologiques en l'absence de syndrome inflammatoire biologique (faux positif). Inversement, une vitesse de sédimentation peut être normale en présence d'une maladie inflammatoire avec inflammation biologique certaine (faux négatif) (**tableau 2**).

Tableau 2. Pièges et limites de la vitesse de sédimentation érythrocytaire.

Vitesse de sédimentation élevée... en l'absence d'inflammation
• Hypergammaglobulinémie • Anémie • Macrocytose • Hypercholestérolémie • Grossesse • Obésité • Insuffisance rénale, syndrome néphrotique • Prélèvements : hémolyse, citrate, température excessive

Vitesse de sédimentation élevée... en l'absence d'inflammation

- Traitements : héparine, œstro-progestatifs, macromolécules

Vitesse de sédimentation normale... en présence d'inflammation.

- Anomalies des hématies : polyglobulie, drépanocytose, anisocytose
- Anomalies protéiques : cryoglobulinémie, hypo-fibrinémie, hypo-haptoglobinémie, hypo-lipoprotéinémies
- Hyperviscosité, hyperleucocytose, excès de sels biliaires
- Insuffisance hépatocellulaire
- Trichinose, cachexie
- Insuffisance cardiaque
- Prélèvements : délai de lecture, tube court, température basse
- Traitements : corticoïdes, dépakine

B. Argumenter les procédures diagnostiques devant un syndrome inflammatoire inexpliqué

Le premier temps de la démarche consiste à affirmer le syndrome inflammatoire.

Une fois le syndrome inflammatoire affirmé, il faut en rechercher la cause.

Soit il existe une cause évidente, avec une maladie connue ou facilement diagnostiquée après l'interrogatoire et l'examen clinique complet du patient. Le traitement spécifique permet en général la disparition du syndrome inflammatoire, ce dernier étant souvent utilisé comme un des éléments permettant de s'assurer de la guérison du patient.

La deuxième situation est plus délicate, lorsqu'aucune maladie n'est aisément identifiable. Une hospitalisation est parfois nécessaire lorsqu'il existe une altération de l'état général avec un amaigrissement important, ou une fièvre élevée mal tolérée. Lorsque l'état général est conservé, un peu de recul peut être pris avec un examen clinique renouvelé à 15 jours et à un mois, et une surveillance des protéines de l'inflammation. ***Le syndrome inflammatoire biologique persistant est défini par l'augmentation des protéines de l'inflammation pendant plus de 3 semaines***. Là encore, l'interrogatoire et l'examen clinique sont les points déterminants de la stratégie diagnostique.

1. ÉLÉMENTS D'INTERROGATOIRE À RECHERCHER OU PRÉCISER CHEZ UN PATIENT PRÉSENTANT UN SYNDROME INFLAMMATOIRE BIOLOGIQUE PERSISTANT

- Âge.
- Origines ethnique et géographique.
- Antécédents familiaux (arbre généalogique).
- Antécédents personnels (+++) : tuberculose ancienne (+++) ; cancer considéré comme guéri (+++) ; matériel étranger (prothèse articulaire, prothèse valvulaire cardiaque, pacemaker...), sondage, infiltration, cathétérisme, extraction dentaire récente ; chirurgie esthétique (prothèse).

- Habitus : tabagisme, alcoolisme, toxicomanie, habitudes sexuelles.
- Animaux.
- Alimentation : fruits de mer, lait de ferme, fromages, viande crue...
- Prises médicamenteuses : anti-arythmiques (Amiodarone, Quinidiniques), antiépileptiques (Carbamazépine, Diphénylhydantoïne), antibiotiques, bêta-bloquants (lupus induit), Méthysergide (fibrose rétropéritonéale) peuvent être responsables de syndrome inflammatoire chronique.
- Allergies connues.
- Vaccinations (BCG, tests tuberculiniques).
- Profession.
- Loisirs.
- Voyages récents.
- Mode de découverte de l'inflammation (fortuite ou orientée par des signes cliniques).

2. ÉLÉMENTS CLINIQUES À RECHERCHER CHEZ UN PATIENT PRÉSENTANT UN SYNDROME INFLAMMATOIRE PERSISTANT BIOLOGIQUE

L'examen clinique doit être très complet, et sera renouvelé régulièrement à la recherche d'un signe récent.

■ Tête et cou

- Palpation du crâne et des sinus : tuméfaction, sinusite chronique.
- Palpation des artères temporales (+++) et occipitales : maladie de Horton.
- Examen des cartilages (oreilles, nez) : polychondrite atrophiante, maladie de Wegener, plastie nasale.
- Examen des conduits auditifs externes et des tympans : infection, écoulement, otite.
- Examen de la cavité buccale : état dentaire (+++), lésion ulcérée suspecte, aphtes, hypertrophie gingivale (maladie de Wegener, médicaments).
- Examen cutané : éruption des pommettes, alopécie (lupus), télangiectasies (sclérodermie), pigmentation péri-orbitaire (amylose, dermatomyosite).
- Examen des yeux : uvéite, kératite, syndrome sec.
- Palpation des aires ganglionnaires : infection dentaire, ORL, cutanée, systémique (infections virales, toxoplasmose...), tuberculose, métastase.
- Palpation des glandes salivaires : infection, cancer, Gougerot-Sjögren, sarcoïdose.
- Examen de la thyroïde : goitre, thrill, souffle, nodule(s).

■ Thorax, abdomen, pelvis

- Palpation des creux sus-claviculaires et des aires ganglionnaires, y compris rétrocrurales : adénopathie inflammatoire, métastase, (ganglion de Troisier = adénopathie sus-claviculaire gauche).
- Palpation des seins et des côtes : prothèse, nodule, fracture pathologique.
- Palpation du rachis et des masses musculaires : douleur d'une épineuse, d'un interligne sacro-iliaque, hématome.
- Examen cutané : livedo (emboles de cholestérol, vascularite), traces d'injection (toxicomanie), psoriasis, rash vespéral (maladie de Still).
- Auscultation pulmonaire, cardiaque, et vasculaire : crépitants des αbases (pneumopathie interstitielle), frottement péricardique, insuffisance aortique, souffles vasculaires cervicaux et abdominaux, recherche d'un anévrisme de l'aorte abdominale (+++).
- Palpation abdomino-lombaire : hépato-splénomégalie, contact lombaire, hypersensibilité du cæcum ou du sigmoïde (abcès, tuméfaction, colite inflammatoire ou ischémique).
- Palpation testiculaire et examen de la verge : épididymite, lésion muqueuse, écoulement, aphte, orchite.
- Toucher rectal (+++) : anomalie prostatique (infection, tumeur), anomalie anale (fistule) ou rectale (rectite, tumeur).
- Examen gynécologique et toucher vaginal (+++) : réaction péritonéale, tumeur, prélèvement gynécologique.
- Examen des urines à la bandelette (protéines, sang, leucocytes, nitrites).

■ Membres

- Mobilité articulaire active et passive : arthrite, pseudo-polyarthrite rhizomélique, chondrocalcinose, goutte.
- Palpation des masses musculaires : hématome, phlébite, myosite.
- Examen neuromusculaire : fasciculations, signe du tabouret, aréflexie, hypoesthésie.
- Palpation et auscultation vasculaire : abolition d'un pouls, asymétrie tensionnelle, anévrisme artériel, inflammation variqueuse, phlébite superficielle.
- Examen des extrémités et des phanères : œdème, syndrome de Raynaud, sclérodactylie, livedo, érythème noueux, orteils pourpres (embolies de cholestérol, périartérite noueuse), troubles trophiques, hippocratisme digital.

3. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES À RÉALISER EN PREMIÈRE INTENTION (LISTE INDICATIVE)

■ Examens biologiques

- Numération formule sanguine, plaquettes.
- Protéine C-réactive, haptoglobine, orosomucoïde.
- Taux de prothrombine, temps de céphaline activée, fibrinogène.
- Électrophorèse des protéines sériques.
- 3 hémocultures + sérologies.
- Examen cytobactériologique des urines, bandelette urinaire (sang, leucocyte, protéinurie).
- Transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT, bilirubine totale et conjuguée.
- Ionogramme sanguin, urée, créatinine, calcémie.
- Créatinine phosphokinase, lacticodéshydrogénase.

Selon contexte : arthralgies, livédo, purpura vasculaire, etc.

- Anticorps antinucléaires, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.
- Facteur rhumatoïde (Latex, Waaler-Rose), anticorps anti-peptide citrulliné.
- Complément (C3, C4, CH50).

■ Examens morphologiques et autres

- Radiographie de thorax (face et profil).
- Échographie abdominale et pelvienne.
- Radiographie des sinus.
- Panoramique dentaire.
- Examen ophtalmologique avec fond d'œil.
- Intradermo-réaction à 10 U de tuberculine.

4. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES QUI PEUVENT ÊTRE UTILES EN DEUXIÈME INTENTION (LISTE INDICATIVE)

Les examens (*) semblent avoir la plus grande rentabilité diagnostique.

- 3 tubages gastriques à la recherche de bacilles de Koch*.
- Scanner abdominal et pelvien* (abcès, adénopathie, tumeur).
- Biopsie ostéo-médullaire* (granulomatose, lymphome) + myéloculture* (tuberculose, leishmaniose).
- Frottis sanguin, myélogramme, caryotype médullaire.
- Biopsie(s) d'artère(s) temporale(s)* (maladie de Horton).
- Scanner thoracique (dissection aortique, néoplasie pulmonaire, fibrose pulmonaire).
- Échographie cardiaque trans-pariétale, voire trans-œsophagienne (endocardite, infarctus du myocarde indolore).

- Fibroscopie bronchique (néoplasie, sarcoïdose).
- Mammographie.
- Écho-doppler veineux (thrombose).
- Écho-doppler artériel (Takayasu).
- Scintigraphie pulmonaire (embolie).
- Fibroscopie œso-gastro-duodénale, coloscopie (néoplasie).
- Transit du grêle (néoplasie, colite inflammatoire).
- Biopsie des glandes salivaires accessoires (syndrome de Gougerot-Sjögren).
- Électromyogramme (recherche d'une neuropathie infraclinique pouvant guider une biopsie musculaire).
- Biopsie musculaire (vascularite, myosite).
- **Biopsie hépatique** (granulome).
- Artériographie cœlio-mésentérique (vascularite, cancer profond).
- Scintigraphie au gallium (?).
- Scintigraphie aux polynucléaires marqués (?).

Les examens complémentaires ont été hiérarchisés et visent à éliminer en premier lieu un processus infectieux, à rechercher dans un second temps un cancer profond, et enfin à s'orienter vers une maladie inflammatoire.

Si au terme des examens complémentaires de première intention, le diagnostic n'a pas pu être établi, et si l'état du patient le permet, il peut être proposé une surveillance en ambulatoire (2/3 des syndromes inflammatoires biologiques persistants disparaissent en quelques mois sans qu'aucun diagnostic n'ait été établi). La probabilité d'identifier une affection à un stade précoce et d'en améliorer le pronostic est faible chez un patient en bon état général.

Quand l'état général du patient oriente vers une maladie évolutive, il est licite de poursuivre les explorations (voir examens complémentaires utiles en deuxième intention). Leur contribution éventuelle au diagnostic doit toujours être mise en balance avec leur pénibilité pour le patient et/ou leur iatrogenèse potentielle.

5. FAUT-IL ENVISAGER UN TRAITEMENT D'ÉPREUVE À CE STADE ?

L'altération progressive de l'état général du patient peut faire discuter la mise en route d'un traitement d'épreuve. Il est toujours discuté au cas par cas, en gardant à l'esprit qu'il est parfois moins agressif que certains examens. Les principaux traitements à discuter sont : le traitement antituberculeux, l'antibiothérapie probabiliste, la corticothérapie.

CHAPITRE 2 ➤ PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES : ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, DIAGNOSTIQUES ET PRINCIPES DE TRAITEMENT

Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire
Question 116

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Expliquer l'épidémiologie, les facteurs favorisants et évolution des principales pathologies auto-immunes d'organe et systémiques.

L'auto-immunité est un phénomène naturel sous le contrôle permanent de différents mécanismes qui maintiennent la tolérance du système immunitaire vis-à-vis des antigènes du soi. C'est la rupture de ces mécanismes de tolérance qui conduirait à l'action pathogène du système immunitaire vis-à-vis de constituants naturels de l'organisme et à l'apparition des maladies auto-immunes. On classe les maladies auto-immunes selon qu'elles sont spécifiques d'organe (exemple : thyroïdite de Hashimoto), ou non spécifiques d'organe, c'est-à-dire systémiques (exemple : lupus systémique). Ces maladies ont plusieurs caractéristiques communes :

- elles ont une évolution chronique, volontiers entrecoupée de poussées ;
- elles sont sans relation directe avec un agent pathogène ou toxique, même si certaines d'entre elles peuvent être révélées au décours d'une infection ou d'une prise médicamenteuse ;
- les médicaments actuels ne permettent pas d'espérer leur guérison. Ils peuvent compenser la perte d'une fonction endocrine (insuline et diabète, hormone thyroïdienne et thyroïdite). Dans les formes systémiques, les corticoïdes ou les immunosuppresseurs peuvent permettre d'obtenir la rémission en diminuant la production d'auto-anticorps ou en diminuant l'auto-réactivité cellulaire.

Les maladies auto-immunes constituent la 3e cause de morbidité dans les pays développés, avec une prévalence de 6 à 7 % de la population générale. Cette prévalence augmente avec le vieillissement de la population.

Les maladies auto-immunes systémiques étaient auparavant appelées « collagénose ». Cela sous-entendait des affections primitivement liées à une anomalie du collagène. On y incluait la polyarthrite rhumatoïde, le lupus systémique, la sclérodermie, la polymyosite et la dermatomyosite, le syndrome de Gougerot-Sjögren, les vascularites, la spondylarthrite ankylosante. La meilleure caractérisation du tissu conjonctif a ensuite fait parler de maladies du tissu conjonctif (« connective tissue diseases » ou « connectivites »). Au plan pratique,

aujourd'hui, on peut individualiser deux grands groupes de maladies auto-immunes systémiques :

- les **connectivites** qui incluent le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sclérodermie systémique, la polymyosite et la dermatomyosite ;
- les **vascularites systémiques** qui atteignent des vaisseaux de tout calibre.

Le syndrome des antiphospholipides d'individualisation plus récente, s'il peut être considéré comme spécifique d'organe dans la mesure où il touche exclusivement le système vasculaire, est inclus habituellement dans les maladies auto-immunes systémiques tant l'expression clinique peut être multiple puisque tous les territoires vasculaires, de la veine à la veinule, de l'artère à l'artériole, peuvent être concernés.

I. GÉNÉRALITÉS

A. Physiopathologie

Chez les organismes vertébrés, les mécanismes de défense sont composés de systèmes très élaborés et complexes qui, de façon très schématique, peuvent être divisés en 2 grandes catégories : l'immunité **innée** et l'immunité **adaptative**.

- L'immunité innée se compose de mécanismes ancestraux très conservés chez toutes les espèces. La réponse de défense générée est stéréotypée et globalement superposable à la réponse inflammatoire.
- L'immunité adaptative est le résultat de la réponse des lymphocytes T et B, cellules capables de reconnaître toutes les molécules (antigènes) introduites dans l'organisme. Plus encore, cette réponse est capable d'une part d'évoluer dans le temps pour cibler spécifiquement certains points faibles des agents pathogènes (d'où le terme « adaptatif ») et d'autre part de préserver un contingent cellulaire susceptible de réagir dès les premiers instants de la ré-introduction du même agent pathogène, avant même que ne se développe un quelconque symptôme. C'est la notion de mémoire immunitaire.

Ces 2 grands types d'immunité sont en étroite dépendance, une réponse efficace résultant souvent de la collaboration de ces 2 systèmes. Il est clair toutefois qu'avec l'extrême capacité de reconnaissance des lymphocytes T et B (immunité adaptative), l'organisme peut rapidement se trouver confronter au problème de réponse immunitaire inappropriée. Un ensemble de mécanismes de contrôle s'est donc mis en place pour limiter les circonstances d'activation de ce système de défense à la stricte nécessité et induire la tolérance vis-à-vis des antigènes du soi.

De façon très schématique, ces mécanismes de contrôle peuvent être définis en :

1) tri préalable des cellules susceptibles de répondre (sélection thymique des lymphocytes T, par exemple) ;

2) activation des seuls lymphocytes capables de reconnaître un antigène générant une réponse inflammatoire ;
3) production de facteurs solubles (cytokines) de croissance et de suppression qui amplifient puis freinent la réponse immunitaire ;
4) mort des cellules effectrices quand la réponse a abouti (apoptose).

La connaissance de ces mécanismes de contrôle permet alors de proposer différentes hypothèses pour expliquer l'émergence des phénomènes d'auto-réactivité pathologique. On imagine ainsi qu'un processus auto-immun pathologique peut émerger suite à 3 grands types de perturbations. Il peut s'agir :

- d'une anomalie intrinsèque du système immunitaire, (*réponse immunitaire anormale vis-à-vis d'antigènes normaux*), liée par exemple à un défaut d'élimination des effecteurs immunitaires exprimant un récepteur « auto-immun » (défaut de délétion clonale intra- ou extra-thymique par exemple) ;
- d'une *réponse immunitaire normale vis-à-vis d'un auto-antigène qui est modifié, ou anormalement présenté par les molécules HLA*. La participation de l'environnement dans cette dimension n'est pas négligeable car de nombreux agents pathogènes ont mis à profit certaines communautés (ressemblances) antigéniques avec des protéines de l'hôte qu'ils infectent, pour échapper au système immunitaire (on parle de mimétisme moléculaire) ;
- d'un défaut de régulation de la réponse immunitaire (*réponse immunitaire normale vis-à-vis d'un antigène conventionnel mais anormalement contrôlée*), lié par exemple, à un défaut de production de cytokines, ou à une perturbation des échanges entre les grands systèmes de communication que composent les systèmes neuro-immuno-endocriniens.

B. Épidémiologie

Les processus physiopathologiques des maladies auto-immunes sont encore mal connus. Ils aboutissent à une rupture des mécanismes de tolérance qui contrôlent à l'état physiologique l'activation des lymphocytes T et B auto-réactifs périphériques vis-à-vis d'auto-antigènes. Cette rupture de tolérance semble dépendre de l'action coordonnée de facteurs génétiques et environnementaux.

1. FACTEURS GÉNÉTIQUES

La plus grande prévalence des maladies auto-immunes chez des jumeaux monozygotes (30 % de concordance), mais également les modèles animaux de maladies auto-immunes chez des souches animales particulières, montrent qu'il existe un terrain génétiquement prédisposé pour le développement de ces pathologies. On décrit des gènes de susceptibilité, comme les gènes du système HLA (**tableau 1**), mais également des gènes codant des facteurs du complément (molécules C1, C4, C2 et connectivites), ou d'autres gènes encore que l'on commence seulement à découvrir (CTLA4 par exemple).

2. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Les arguments en faveur de la participation de facteurs environnementaux dans la genèse des maladies auto-immunes sont essentiellement indirects. On a montré une répartition différente de certaines maladies auto-immunes selon un gradient nord/sud, parallèlement à une plus grande prévalence des contages infectieux, et notamment viraux. Toutefois, il n'a jamais été apportée de démonstration directe du rôle d'agents pathogènes dans le déclenchement des maladies auto-immunes. On sait également que l'exposition aux poussières de l'environnement constitue un facteur de risque pour le développement de certaines maladies auto-immunes (lupus, polyarthrite). Enfin les facteurs neuroendocriniens sont indéniables puisqu'il existe une plus grande prévalence des maladies auto-immunes dans la population féminine en période d'activité génitale, même si cette différence de *sex ratio* tend à s'amenuiser avec l'âge.

Tableau 1. Tableau non exhaustif montrant l'association entre les gènes HLA et certaines maladies auto-immunes ou inflammatoires chroniques. (Le risque relatif se définit comme la fréquence du gène chez la population malade par rapport à la fréquence du même gène chez la population non atteinte).

Maladie	HLA	Risque relatif
Spondylarthrite ankylosante	B27	~ 70
Polyarthrite rhumatoïde	DR1/DR4	11
Sclérose en plaques (SEP)	DR2	6
Maladie cœliaque	DQ2/DQ8	~ 50
Diabète insulino-dépendant	DR3 ou DR4	~ 4
Endocrinopathie auto-immune (Basedow, Addison)	DR3	3-11
Connectivites (lupus, Sjögren, dermatopolymyosite...)	DR3	~ 3
Maladie de Behcet	B5	~ 4

C. Évolution

En l'absence de traitement, l'évolution des maladies auto-immunes est souvent imprévisible, faite de poussées entrecoupées de rémissions plus ou moins longues. Dans ce domaine de pathologies on peut regretter l'absence de marqueurs d'évolution et de pronostic fiables qui pourraient aider le clinicien dans la prise en charge thérapeutique.

Le traitement des maladies auto-immunes est souvent complexe, visant à contrôler la réponse immunitaire, mais aussi (et surtout) basé sur un traitement symptomatique propre à chaque pathologie. Le traitement spécifique des maladies auto-immunes fait souvent appel à une stratégie d'immunosuppression non spécifique, associant corticoïdes et/ou immunosuppresseurs. Ces traitements ne sont pas dénués d'effets iatrogènes (risques infectieux, néoplasiques...) limitant leurs indications aux cas les plus sévères. Toutefois, une meilleure connaissance des processus physiopathologiques permet d'envisager de nouvelles perspectives thérapeutiques. Ces thérapeutiques ont pour but d'agir sélectivement sur les lymphocytes activés (mycophenolate mofétil, leflunomide) mais aussi sur les

médiateurs inflammatoires qui sont libérés comme le facteur nécrosant des tumeurs (ou TNFα). Ainsi, des Ac monoclonaux anti-TNFα (infliximab, adalimumab) ou des fragments solubles de récepteurs du TNF (étanercept) sont déjà proposés comme traitement anti-inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde ou des maladies inflammatoires du tube digestif. L'injection de cytokines anti-inflammatoires (antagoniste du récepteur de l'interleukine I ou IL-1RA = anakinra) est également proposée à visée thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde. Des Ac monoclonaux dirigés contre des récepteurs membranaires des lymphocytes, perturbant les mécanismes de coopération ou de domiciliation cellulaire, sont en cours d'évaluation dans le traitement des maladies auto immunes (anti-VLA-4 et sclérose en plaques, anti-CD20 (rituximab) et polyarthrite rhumatoïde, vascularites systémiques).

La supplémentation intraveineuse par immunoglobulines polyvalentes (recueillies à partir du plasma de plus de 1 000 donneurs sains) offre une alternative intéressante dans le traitement de plusieurs maladies auto immunes. Elle peut permettre de restaurer le « réseau idiotypique ». L'administration orale d'autoantigènes, ou de substituts, a également été proposée dans la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, ou le diabète avec des résultats quelques peu décevants actuellement. Enfin la greffe de cellules souches hématopoïétiques, proposée pour restaurer des fonctions de contrôle du système immunitaire fait déjà partie de l'arsenal thérapeutique de certaines maladies auto-immunes. Son intérêt mérite encore d'être évalué et ses indications judicieusement discutées.

II. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES MALADIES AUTO-IMMUNES

A. Maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organe

Les principales caractéristiques des maladies auto-immunes systémiques sont rapportées dans le **tableau 2**. Les connectivites et les vascularites en sont les principaux représentants. Certaines ont une très faible prévalence et répondent à la définition des maladies rares comme les myopathies inflammatoires (polymyosite et dermatomyosite), la sclérodermie systémique ou le lupus systémique. D'autres sont plus fréquentes comme le syndrome de Gougerot-Sjögren et la maladie de Horton.

La conférence de consensus de Chapel Hill qui associe cliniciens et anatomopathologies a permis de classer les vascularites selon la taille des vaisseaux concernés (**tableau 3**).

L'identification des anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA) a permis d'individualiser certaines vascularites qui ont en commun une auto-réactivité vis-à-vis de protéines cytoplasmiques du polynucléaire neutrophile (**tableau 4**).

Tableau 2. Données épidémiologiques et évolutives des principales pathologies auto-immunes systémiques (non spécifiques d'organe).

Type	Prévalence	Pic d'âge au diagnostic	Principaux organes cibles	Auto-anticorps et/ou antigène cible	Évolution	Principes de traitement
Lupus systémique	1,5 à 5/10 000	20-30 ans	Peau, articulations, reins, lignées érythropoïétiques, SNC	Ac antinucléaires Ac anti-DNA natif Ac anti-Sm Ac antinucléosome, anti-histone	Chronique avec poussées	• Antipaludéens de synthèse, corticoïdes • Immunosuppresseurs : formes graves
Syndrome de Gougerot-Sjögren	10 à 20/10 000	40-60 ans	Glandes salivaires et lacrymales, articulations, SNP, SNC, reins, poumons	Ac antinucléaires Ac anti-SSa/SSb FR	Chronique avec poussées	• Traitement symptomatique, corticoïdes parfois • Immunosuppresseurs : formes graves
Sclérodermie systémique	1 à 2/10 000	40-50 ans	Peau, microcirculation, poumons, reins, cœur	Ac antinucléaires Ac anti-Scl 70 Ac anticentromères	Chronique	• Traitement symptomatique • Immunosuppresseurs : formes graves • Antagonistes des récepteurs de l'endothéline ?
Dermatomyosite/ polymyosite	0,5 à 1/10 000	10-15 ans 40-60 ans	Muscle, poumons, Peau (dermatomyosite)	Ac antinucléaires Ac anti-J01 et autres antisynthétases	Subaiguë ou chronique	• Corticoïdes, immunosuppresseurs, IGIV, rééducation
Syndrome primaire des antiphospholipides		< 45 ans	Thromboses veineuses (tout territoire), thromboses artérielles (SNC, cœur, peau)	Ac anticardiolipine Antiprothrombinase Ac anti-β2-GP1	Aiguë à rechute	• Anticoagulants, aspirine
Syndrome de Sharp (ou connectivite mixte)	0,3/10 000	20-50 ans	Articulations, microcirculation, poumon	Ac antinucléaires Ac anti-RNP	Chronique	• AINS, corticoïdes
Maladie de Horton	20 à 25/10 000 après 50 ans	> 50 ans	Aorte et branches principales	Élastine ?	Subaiguë ou aiguë, à rechute	• Corticoïdes

Tableau 3. Classification des vascularites selon la nomenclature de Chapel Hill, 1994.

Vascularites des vaisseaux de gros calibre *(Le terme vaisseaux de gros calibre correspond à l'aorte et ses plus grosses branches de division)*	• Artérite à cellules géantes • Artérite de Takayasu	• Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division atteignant avec prédilection les branches de la carotide externe. *Atteinte fréquente de l'artère temporale. Survient habituellement chez les patients âgés de plus de 50 ans et est souvent associée à une pseudo-polyarthrite rhizomélique.* • Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division. *Survient habituellement chez des patients âgés de moins de 50 ans.*
Vascularites des vaisseaux de moyen calibre *[Les vaisseaux de moyen calibre sont les principales artères viscérales (rénales, hépatiques, coronaires et mésentériques)]*	• Périartérite noueuse • Maladie de Kawasaki	• Vascularite nécrosante des artères de moyen et petit calibres sans glomérulonéphrite ni vascularite des artérioles, capillaires et veinules. • Vascularite intéressant les vaisseaux de gros, moyen et petit calibres associée à un syndrome lympho-cutanéo-muqueux. *Atteinte fréquente des artères coronaires. Aorte et veines peuvent être atteintes. Survient habituellement chez l'enfant.*
Vascularites des vaisseaux de petit calibre *[Les vaisseaux de petit calibre correspondent aux veinules, capillaires, artérioles et aux artères intraparenchymateuses distales qui se connectent avec les artérioles]*	• Granulomatose de Wegener • Syndrome de Churg et Strauss • Polyangéite microscopique • Purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein • Cryoglobulinémie mixte essentielle • Vascularite cutanée leucocytoclasique	• Granulomatose de l'appareil respiratoire associée à une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibres (capillaires, veinules, artérioles, artères). • Glomérulonéphrite nécrosante fréquente. • Granulomatose et infiltration éosinophilique de l'appareil respiratoire associées à une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibres. Asthme et hyperéosinophilie. • Vascularite nécrosante avec peu ou sans dépôts immuns affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Peut atteindre les artères de petit et moyen calibres. Glomérulonéphrite nécrosante très fréquente. Capillarite pulmonaire fréquemment observée. • Vascularite avec dépôts d'IgA affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Atteint typiquement la peau, le tube digestif et le rein (glomérules). Arthralgies et arthrites fréquentes. • Vascularite avec dépôts d'immunoglobulines affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Présence d'une cryoglobulinémie. La peau et le rein (glomérules) sont souvent atteints. • Vascularite cutanée leucocytoclasique isolée sans vascularite systémique ni glomérulonéphrite.

Tableau 4. Vascularites à ANCA.

	ANCA	Cibles antigéniques
Vascularites systémiques :		
Granulomatose de Wegener	c-ANCA p-ANCA rare	PR3 : 75 % MPO : 15 %
Polyangéite microscopique	c-ANCA p-ANCA	PR3 : 35 % MPO : 50 %
Syndrome de Churg et Strauss	c-ANCA p-ANCA	PR3 : 10 % MPO : 60 %
Glomérulonéphrite nécrosante focale sans dépôt d'Ig (forme rénale de vascularite)	c-ANCA p-ANCA	PR3 : 20 % MPO : 70 %

PR3 = Protéinase 3 ; MPO = Myéloperoxydase.

B. Maladies auto-immunes spécifiques d'organe

La plupart des organes peuvent être touchés par un mécanisme d'auto-immunité mis en évidence par la présence d'auto-anticorps. Le **tableau 5**, résume les principales maladies auto-immunes spécifiques d'organe observées chez l'homme.

Ce tableau n'est pas exhaustif, il existe d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organe comme le vitiligo, certaines uvéites auto-immunes, certaines rétinites auto-immunes, l'œdème angioneurotique acquis, etc.

Les maladies auto-immunes surviennent habituellement sur un terrain génétique prédisposé (gènes de susceptibilité) et peuvent parfois s'associer ou se succéder (**tableau 6**).

Tableau 5. Principales maladies auto-immunes spécifiques d'organe et connectivites. Auto-anticorps associés et traitements.

Maladie	Expression clinico-biologique	Anticorps (fréquence)	Traitement
Thyroïde :			
• Thyroïdite de Hashimoto	Après une phase d'hyperthyroïdie inconstante, évolution vers l'hypothyroïdie	Ac antirécepteur de la TSH Ac antithyroglobuline (TG) et antithyroperoxydase (TPO)	Hormones thyroïdiennes
• Myxœdème primaire	Hypothyroïdie	Ac anti-TPO	Hormones thyroïdiennes
• Thyrotoxicose de Basedow	Hyperthyroïdie	Ac antirécepteur de la TSH	Néomercazole, parfois thyroïdectomie après obtention de l'euthyroïdie, parfois iode 131
Surrénale :			
• Maladie d'Addison	Insuffisance surrénale	Ac anti-21 hydroxylase	Hydrocortisone
Pancréas :			
• Diabète insulinodépendant	Hyperglycémie	Ac anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-insuline... Ac anti-îlots de Langerhans	Insuline
Ovaires :			
• Ménopause précoce	Aménorrhée	Ac anti-tissu ovarien	Traitement hormonal substitutif
Peau :			
• Pemphigus	Maladie bulleuse des muqueuses buccales, puis bulle cutanée	Ac anti-substance intercellulaire (Ac anti-desmogléine 3)	Corticoïdes* ± immunosuppresseurs
• Pemphigoïde	Bulle cutanée bilatérale et symétrique, prédominant sur les faces de flexion des membres et sur la partie basse de l'abdomen	Ac anti-membrane basale cutanée (Ac anti-BP 180)	Corticoïdes* ± disulone * parfois corticoïdes par voie trans-cutanée
Organes hématopoïétiques :			
• Anémie hémolytique	Anémie à tendance macrocytaire, régénérative	Test de Coombs	Corticoïdes ± immunosuppresseurs
• Leucopénie	Diminution des polynucléaires neutrophiles < 1 500/mm^3	Ac antileucocytes	0 ou corticothérapie dans les formes graves
• Thrombopénie	Plaquettes < 150 000/mm^3	Ac antiplaquettes	Dans les formes sévères : corticoïdes, IGIV voire immunosuppresseurs
Système articulaire :			
• Polyarthrite rhumatoïde	Polyarthrite distale et symétrique d'évolution érosive	Facteur rhumatoïde Ac antifilagrine ou anticorps antipeptides cycliques citrullinés (anti-CCP)	AINS, corticoïdes, méthotexate, anti-TNF...

Maladie	Expression clinico-biologique	Anticorps (fréquence)	Traitement
Rein :			
• Syndrome de Goodpasture	Syndrome pneumo-rénal avec hémoptysie et insuffisance rénale aiguë	Ac anti-membrane basale glomérulaire	Corticoïdes, plasmaphérèses ± immunosuppresseurs
• Tubulonéphrite interstitielle	Insuffisance rénale aiguë	Ac antimembrane basale tubulaire	Corticoïdes
Système nerveux et plaque motrice :			
• Syndrome de Guillain Barré	Déficit moteur des 4 membres d'installation rapide, atteinte possible des nerfs crâniens	Ac anti-gangliosides M1 (GM1) et GD1b	IGIV, échanges plasmatiques
• Neuropathies multifocales	Neuropathie sensitivomotrice progressive des 4 membres	Ac anti-« Myelin Associated Glycoprotein » (MAG)	Corticoïdes, IGIV ± immunosuppresseurs
• Myasthénie	Ptosis uni- ou bilatéral, variable d'un membre à l'autre, fatigabilité musculaire progressive lors d'un effort soutenu, troubles progressifs de la phonation au cours de la conversation, etc.	Ac antirécepteur de l'acétylcholine (ARAC)	Anticholine estérasique, thymectomie si thymome, parfois corticoïdes ± immunosuppresseurs ± IGIV ± échanges plasmatiques dans les formes graves
Tube digestif et foie :			
• Anémie de Biermer	Anémie macrocytaire non régénérative	Ac cellules pariétales gastriques Ac antifacteur intrinsèque	Vitamine B12 injectable
• Hépatite auto-immune chronique : – de type I – de type II	Cytolyse, ± cholestase, risque d'évolution cirrhogène	Ac anti-actine, Ac anti-SLA Ac anti-Liver-Kidney-Microsome 1 (LKM1) Ac anti-Liver-Cytosol 1 (LC1)	Corticoïdes ± azathioprine ou autres immunosuppresseurs
• Cirrhose biliaire primitive	Syndrome de cholestase, risque d'évolution cirrhogène	Ac antimitochondries de type M2	Acide ursodésoxycholique
• Maladie cœliaque	Diarrhée, syndrome de malabsorption, ostéomalacie	Ac antigliadine** Ac anti-endomysium (Ac antitransglutaminase)	Régime sans gluten
• Maladie de Crohn	Diarrhée	Ac anti-*Saccharomyces cerevisiae*** (ASCA)	Pentasa, corticoïdes ± immunosuppresseurs ± anti-TNF
• Rectocolite hémorragique (RCH)	Diarrhée	Ac anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles atypiques (xANCA)	Colectomie segmentaire, corticoïdes immunosuppresseurs

** = Anticorps dirigés contre des antigènes de l'environnement.

Tableau 6. Association de pathologies auto-immunes.

Syndrome de Gougerot-Sjögren	• Avec la cirrhose biliaire primitive • Avec la sclérodermie • Avec la polyarthrite rhumatoïde • Avec les thyroïdites auto-immunes
Thyroïdites	• Avec le syndrome de Gougerot-Sjögren • Avec la polyarthrite rhumatoïde • Avec la maladie de Biermer • Avec une myasthénie • Avec un LED
Autres associations	• Sclérodermie et cirrhose biliaire primitive (syndrome de Reynolds) • Maladies bulleuses et myasthénie, cytopénies sanguines auto-immunes, Biermer… • LED et cytopénies sanguines auto-immunes • Myasthénie/polymyosite • Polymyosite puis sclérodermie • Sharp puis LED etc.

CHAPITRE 3 ➤ PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES : ANOMALIES BIOLOGIQUES

Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire
Question 116

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Interpréter les anomalies biologiques les plus fréquentes observées aux cours des pathologies auto-immunes.

I. LES SIGNES BIOLOGIQUES D'AUTO-IMMUNITÉ

- Les auto-anticorps sont les principaux marqueurs immunologiques des maladies auto-immunes.
- Ils sont utiles dans trois circonstances : confirmer le diagnostic d'une maladie auto-immune en complément des données cliniques, poser le diagnostic étiologique d'un syndrome et parfois suivre l'évolution sous traitement.
- Ils ne peuvent pas servir d'outil de dépistage d'une maladie auto-immune donnée au sein de l'ensemble d'une population du fait de la faible prévalence de la maladie considérée et de la présence de quelques « porteurs sains » d'auto-anticorps dans la population normale. L'existence d'une auto-immunité « physiologique », qui se traduit par des taux faibles ou très faibles d'auto-anticorps chez l'individu normal, permet de bien comprendre la **notion de seuil : un titre d'auto-anticorps inférieur à ce seuil n'aura pas de signification pathologique.** Ce seuil est variable d'un auto-anticorps à un autre, selon la technique utilisée pour sa détection et, éventuellement, selon le sexe et l'âge ; il doit être signalé par le biologiste et pris en compte par le clinicien.
- En dehors des auto-anticorps spécifiques d'organe, le rôle pathogène direct des auto-anticorps n'est pas prouvé.

Seront décrits ici les auto-anticorps les plus pertinents sur le plan du diagnostique : successivement les anticorps **anti-antigènes nucléaires** (non spécifiques d'organe), **les autres auto-anticorps non spécifiques d'organe** et les **anticorps spécifiques d'organe** ou, du moins, associés à des maladies auto-immunes spécifiques d'organe.

A. Auto-anticorps anti-antigènes nucléaires (non spécifiques d'organe)

1. AUTO-ANTICORPS ANTI-NOYAUX DES CELLULES (ANTICORPS ANTI-NUCLÉAIRES OU ACAN)

- Test de dépistage le plus sensible et le plus utilisé pour les maladies auto-immunes systémiques.
- Il utilise des cellules d'origine cancéreuses (HEp2) fixées sur une lame et la présence d'ACAN est révélée par une technique d'immunofluorescence indirecte (IFI).
- Positivité du test = présence d'anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigènes nucléaires que l'on pourra ensuite caractériser par d'autres techniques. Elle se définit par un **aspect de fluorescence** et un **titre**.
- Plusieurs aspects possibles de fluorescence : *homogène* souvent associée à la présence d'anticorps anti-histone ou anti-ADN, *périphérique* plus évocatrice de la présence d'anti-ADN, *mouchetée* associée à la présence d'anticorps reconnaissant diverses nucléoprotéines solubles comme les Sm, les RNP, SSA et SSB et enfin *nucléolaire* ou *centromérique* au cours de la sclérodermie.
- Le titre se définit par l'inverse de la dernière dilution du sérum testé pour laquelle les ACAN restent positifs (seuil fixé autour de 80 ou 100, voire plus haut, chez l'individu âgé, surtout la femme).

Maladie	Prévalence des ACAN
Lupus systémique	> 90 % (titre souvent > à 500)
Sclérodermie	50 à 96 %
Syndrome de Gougerot-Sjögren	40 à 70 %
Dermatomyosite et polymyosite	15 % à 30 %
Polyarthrite Rhumatoïde	30 à 70 %
Connectivites Mixtes	100 %

- Ils peuvent aussi être positifs, mais en général à des titres faibles de l'ordre de 100 ou 200, dans diverses maladies (leucémies, cancers, infections virales...) et même chez des sujets normaux, surtout âgés. C'est donc, vis à vis du lupus, un test très sensible mais peu spécifique.

2. AUTO-ANTICORPS ANTI-ADN NATIF (ADNN) = LE PLUS SPÉCIFIQUE DU LUPUS SYSTÉMIQUE

- Test de référence = test radio-immunologique de Farr, mais d'autres sont couramment utilisés comme le test d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur le kinétoplaste de *Crithidia luciliae* ou des tests ELISA.
- Test de Farr positif chez 50 à 95 % des sujets atteints de lupus systémique. Plus souvent positif en phase active qu'en phase inactive de la

maladie. La détection d'anticorps anti-ADNn peut disparaître sous traitement : elle est donc utile au suivi thérapeutique.

3. ANTICORPS ANTI-ANTIGÈNES NUCLÉAIRES SOLUBLES (ANTI-ENA, POUR « EXTRACTABLE NUCLEAR ANTIGENS » OU ANTI-ECT POUR « EXTRAITS CELLULAIRES THYMIQUES »)

- Ils reconnaissent des protéines non basiques et relativement solubles dans les tampons salins. Nombre de ces protéines solubles sont liées à des petits ARN riches en uridine, présents dans le nucléoplasme, le nucléole mais aussi, pour certains, le cytoplasme.
- Ils **regroupent principalement les anticorps anti-Sm, -RNP, -SSA (Ro), -SSB (La), -PMScl, -JO1 et -Scl70**.
- **Leur recherche n'est indiquée que lorsque le dépistage des ACAN par IFI est positif.**
- Techniques d'immunoprécipitation complétées de plus en plus souvent par des techniques immunoenzymatiques pour leur caractérisation.

Maladie	Type d'anti-ENA	Prévalence
Lupus systémique	anti-Sm anti-RNP anti-SSA anti-SSB	20 à 30 % 30 à 40 % 25 à 35 % 10 %
Sclérodermie	anti-RNP anti-Scl70 (dirigés contre l'ADN topo-isomérase I) anti-centromères	15 à 20 % 20 à 50 % (forme diffuse) 80 % (forme limitée : syndrome CREST*)
Syndrome de Gougerot-Sjögren	anti-SSA ou anti-SSB	40 à 60 %
Dermatomyosite ou polymyosite (surtout en cas de fibrose pulmonaire interstitielle diffuse)	anti-JO1 (dirigés contre une sous-unité de l'histidyl-tRNA synthétase)	10 à 20 %
Connectivites Mixtes (Sharp)	anti-RNP	93 à 100 %

* syndrome CREST = **C**alcifications sous cutanées, syndrome de **R**aynaud, atteinte œsophagienne (**E**sophagus en anglais), **S**clérodactylie et **T**élangiectasies.

En résumé, la recherche des ACAN est le test de dépistage des maladies auto-immunes systémiques ; les anticorps anti-ADNn et les anticorps anti-Sm sont spécifiques du lupus systémique et les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles sont des marqueurs plus ou moins spécifiques d'entités nosologiques dont le diagnostic repose sur l'association de données cliniques, biologiques et paracliniques.

B. Autres auto-anticorps non spécifiques d'organe

1. ANTICORPS ANTI-PHOSPHOLIPIDES

- Définition du **syndrome des antiphospholipides (SAPL)** = *Présence d'un signe clinique* (thromboses veineuses et/ou artérielles et/ou avortements ou pertes fœtales répétées) **Et** *positivité persistante (à deux prélèvements à 8 semaines d'intervalle) d'anticorps anti-phospholipides* : anti-cardiolipide (ACL, d'isotype IgG ou IgM) +/- anticoagulants circulants (ACC).
- Historiquement, ils sont responsables de la « fausse sérologie syphilitique » en rapport avec la positivité du VDRL, test non spécifique contenant de la cardiolipine.
- ACL mis en évidence par un test ELISA. Présents en cas de SAPL associé au lupus systémique (secondaire) ainsi que dans le SAPL isolé (primaire). Ils se rencontrent aussi dans des maladies infectieuses au cours desquelles ils ne s'accompagnent généralement pas de thromboses, ce qui rend leur présence peu spécifique. **Les ACL du SAPL se distinguent de ceux que l'on rencontre dans les infections car ils persistent pendant plus de 3 mois à des taux relativement élevés, ils sont associés à un risque de thrombose et ils sont souvent d'isotype IgG**.
- Les ACC (encore appelés « lupus anticoagulants ») sont des antiphospholipides induisant un allongement des tests de coagulation *in vitro*. **Vis à vis du SAPL, ils ont à peu près la même sensibilité que les ACL, mais leur recherche en est complémentaire,** car ils peuvent être seuls positifs, et réciproquement.
- Les anti-beta2-glycoprotéine 1 (Aß2GP1) ne se rencontrent guère dans les infections et sont donc plus spécifiques du SAPL, mais ils sont cependant moins sensibles que les ACL ou les ACC. Ils ne font pas partie des critères de définition du SAPL mais ils sont pourtant associés à un risque thrombogène important.

2. FACTEURS RHUMATOÏDES (FR)

- Auto-anticorps dirigés contre le fragment constant « Fc » des IgG humaines et/ou animales.
- Détection et dosage **par le test au latex**, dans lequel les FR de classe IgM agglutinent des particules de latex ou de polystyrène recouvertes d'IgG humaines, **et par la réaction de Waaler-Rose,** où ces anticorps agglutinent des hématies humaines Rh – recouvertes d'anticorps de lapin anti-hématies humaines. Ces tests d'agglutination ne détectent pratiquement pas les éventuels FR d'isotype IgA ou IgG, mais sont, en pratique, suffisants pour le diagnostic de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR).
- Sensibilité et spécificité des FR dépendent beaucoup du contexte clinique : sensibilité d'environ 80 % dans une PR évoluant depuis quel-

ques années mais seulement de 30 % dans les premiers mois de la maladie ; spécificité médiocre (40 %) si le contexte clinique est mal ciblé (fièvre, baisse de l'état général, arthralgies diffuses), mais bonne (80 %) s'il s'agit de polyarthrites.

- Les FR sont fréquents dans les maladies infectieuses chroniques (endocardite d'Osler, hépatite chronique C...) et non exceptionnels dans d'autres maladies auto-immunes et chez les sujets sains (0 à 6 %), surtout âgés. Ils peuvent être responsables d'une activité cryoglobulinémique.

3. ANTICORPS ANTI-MITOCHONDRIES

- Dépistage par immunofluorescence sur coupes de foie, de rein et d'estomac de rat ou de souris (on parle de « triple substrat », dans lesquels les anticorps se fixent sur le cytoplasme des cellules riches en mitochondries). L'antigène cible est le plus souvent une sous-unité de 70 kD de la pyruvate deshydrogénase.
- **Ces anticorps, à un titre supérieur ou égal à 80, sont très caractéristiques de la cirrhose biliaire primitive (CBP), avec une sensibilité de l'ordre de 90 à 99 % ainsi qu'une très bonne spécificité**, puisqu'on ne les trouve que rarement ailleurs.
- **NB :** Ce sont des auto-anticorps non spécifiques d'organe qui sont cependant très spécifiques d'une maladie auto-immune limitée au foie.

4. ANTICORPS ANTI-MUSCLES LISSES (AML)

- Les **AML avec spécificité anti-actine**, à un titre supérieur ou égal à 80, sont très spécifiques des **hépatites chroniques auto-immunes** (en particulier des hépatites auto-immunes de **type 1**).
- Détection par immunofluorescence sur « triple substrat », où ils se fixent sur les muscles lisses des vaisseaux sanguins ; caractérisation par immunofluorescence sur cellules HEp2 où ils se fixent sur les filaments d'actine du cytosquelette.

5. ANTICORPS ANTI-MICROSOMES

- Anticorps **anti-microsomes** de foie et de rein (ou anti-LKM pour Liver/Kidney Microsomes, ou encore anti-Reticulum Endoplasmique) détectés par immuno-fluorescence sur « triple substrat ».
- Les plus utiles en clinique sont **les anti-LKM1**, dirigés contre le cytochrome P450 2D6, et rencontrés **dans les hépatites auto-immunes de type 2** (titre supérieur ou égal à 80 dans 80 % des cas), mais aussi dans l'hépatite virale C (1 à 5 %) et dans les hépatites induites par l'halotane (25 %).

6. ANTICORPS ANTI-CYTOPLASME DES POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES OU « *ANTI-NEUTROPHILS CYTOPLASM ANTIBODIES* » (ANCA)

- Détection par immunofluorescence indirecte sur des polynucléaires neutrophiles étalés sur une lame de verre et fixés par l'éthanol. Il en existe 2 types :
  - **les cANCA (pour « *cytoplasmic* ») avec une fluorescence cytoplasmique et granulaire** ; ils correspondent le plus souvent à des anticorps anti-protéinase 3 que l'on peut caractériser et doser par ELISA et **qui sont très spécifiques de la granulomatose de Wegener (sensibilité autour de 66 % et spécificité autour de 98 %).** Fait intéressant, le titre des cANCA diminue quand le traitement est efficace, mais la valeur prédictive de rechute attribuée à une remontée du titre est discutée ;
  - **les pANCA (pour « *perinuclear* ») dont la cible est, une fois sur deux environ, la myélopéroxydase** que l'on peut caractériser et doser par ELISA. De nombreuses autres enzymes des polynucléaires peuvent être la cible d'ANCA. Ils sont parfois retrouvés lors d'une inflammation aiguë en dehors de tout contexte de vascularite ;
  - les anticorps anti-myéloperoxydase, et, à un moindre degré, les anticorps anti-protéinase 3, sont des marqueurs sensibles d'autres vascularites systémiques telles que la **polyangéite microscopique** (forme particulière de périartérite noueuse), le syndrome de **Churg et Strauss** et la **glomérulonéphrite sclérosante pauci-immune.** Dans le syndrome de Goodpasture, les anticorps anti-membrane basale glomérulaire sont associés une fois sur deux à des ANCA.

C. Auto-anticorps associés à des maladies auto-immunes spécifiques d'organe

1. ANTICORPS ANTI-THYROÏDIENS : ANTI-THYROGLOBULINE (TG), ANTI-THYROPÉROXYDASE (TPO) ET ANTI-RÉCEPTEURS DE LA TSH

- Détection par ELISA pour les anticorps anti-TG et TPO et par une technique radio-immunologique pour les anti-récepteurs de la TSH.
- **Anti-TPO = pratiquement constants dans la thyroïdite de Hashimoto (titres élevés) et très fréquents dans la maladie de Basedow (75 %).**
- Anti-TG = un peu moins sensibles (85 et 50 %, respectivement) et exceptionnellement isolés ; leur recherche n'est donc indiquée que devant des anticorps anti-TPO négatifs dans un contexte où une thyroïdite auto-immune est néanmoins suspectée.

- **Anticorps anti-TG et anti-TPO positifs chez 4 à 8 % des sujets sains et plus encore chez la femme et après 60 ans**. Ils sont assez souvent positifs dans d'autres maladies auto-immunes sans que l'atteinte fonctionnelle de la glande thyroïde soit fréquente.
- **Anti-récepteurs de la TSH = bons éléments du diagnostic de la maladie de Basedow où ils sont présents à des titres élevés dans 90 % des cas**, alors que leur présence est rare dans les autres thyroïdites et exceptionnelle chez les sujets sains.

2. LES ANTICORPS ANTI-PEAU : ANTI-SUBSTANCE INTERCELLULAIRE (INTER-KÉRATINOCYTAIRES) ET ANTI-MEMBRANE BASALE

- Bons éléments de diagnostic dans les maladies auto-immunes bulleuses.
- Détection par des tests d'immunofluorescence soit directe, sur une biopsie de peau lésée, soit indirecte, sur des coupes de peau humaine ou de lèvre de lapin.
- **Les anti-substance intercellulaire (inter-kératinocytaires) définissent le groupe des Pemphigus** (pemphigus vulgaire, pemphigus superficiel et pemphigus paranéoplasique),
- **Les anti-membrane basale (dirigés contre la jonction dermo-épidermique) se rencontrent dans les Pemphigoïdes** (pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde cicatricielle, pemphigoïde gestationis), la dermatose à IgA linéaires et l'epidermolyse bulleuse acquise.

3. LES ANTICORPS ANTI-RÉCEPTEUR DE L'ACÉTYL-CHOLINE (ANTI-RACH)

- Dosage radio-immunologique.
- **Anti-RACh = spécifique de la myasthénie**. Sensibilité moyenne dans la myasthénie oculaire (50 à 60 %) et excellente dans la myasthénie généralisée (80 à 95 %). **La corrélation des titres avec l'activité de la maladie rend ce test utile au suivi thérapeutique**.

4. ANTICORPS ANTI-ESTOMAC : ANTI-CELLULES PARIÉTALES GASTRIQUES ET ANTI-FACTEUR INTRINSÈQUE

- Anti-cellules pariétales recherchés par immunofluorescence indirecte sur coupes d'estomac de rat ou de souris. Ils reconnaissent l'ATPase H +/K + dépendante (ou pompe à protons). Ils sont très fréquents dans l'anémie de Biermer (70 à 100 %), un peu moins dans la gastrite atrophique (20 à 50 %) mais sont peu spécifiques puisqu'on les trouve fréquemment dans les endocrinopathies auto-immunes (thyroïdite et diabète insulino-dépendant), les cancers gastriques (20 à 40 %) et même chez les sujets sains, surtout âgés (5 à 15 %).

- Anti-facteur intrinsèque = marqueurs très spécifiques de l'anémie de Biermer, mais leur sensibilité est plus faible (50 à 70 %). Leur dosage est radio-immunologique.

5. ANTICORPS ANTI-MEMBRANE BASALE GLOMÉRULAIRE (MBG)

- Détectés par immunofluorescence directe sur la ponction biopsie rénale des patients atteints de syndrome de Goodpasture ; un dépôt linéaire d'IgG est très spécifique de cette maladie.
- Ils sont aussi recherchés dans le sérum par immunofluorescence indirecte sur coupes de reins humains ou simiens ainsi que par ELISA. Ces anticorps reconnaissent le même épitope sur la membrane alvéolaire pulmonaire, ce qui explique l'habituelle atteinte pulmonaire de ce syndrome.

6. AUTO-ANTICORPS ASSOCIÉS AU DIABÈTE INSULINO-DÉPENDANT AUTO-IMMUN (DID)

Parmi les nombreux auto-anticorps associés au DID, quatre méritent une mention spéciale :

- Les anticorps dirigés contre les cellules β des îlots de Langerhans (ICA pour « *Islet Cell Antibody* »).
- Les anticorps *anti-Glutamic Acid Decarboxylase* (anti-GAD).
- Les anticorps anti-IA-2 dirigés contre une protein-tyrosine-phosphatase des îlots de Langerhans.
- Les anticorps anti-insuline.

La recherche des ICA est la technique originale : elle détecte les anticorps anti-GAD et les anticorps anti-IA-2, mais pas les anticorps anti-insuline qui peuvent être les premiers à apparaître. La mise en évidence d'anticorps anti-insuline n'a toutefois aucune valeur si le patient a reçu un traitement par insuline. Les **anti-GAD (présents dans 80 % des cas au début de la maladie), anti-IA-2 et anti-insuline (présents dans 50 % des cas au début de la maladie) sont plus fiables et intéressent le clinicien à deux titres : la présence d'au moins un de ces 3 auto-anticorps affirme l'étiologie auto-immune d'un diabète et, chez les sujets à risque (enfant ou germain d'un patient atteint de DID), a une valeur prédictive** du développement d'un DID. Malheureusement, à ce jour, cette prédiction ne peut pas être suivie d'une thérapeutique préventive efficace.

7. AUTO-ANTICORPS ASSOCIÉS À LA MALADIE CŒLIAQUE (MC)

Trois types d'anticorps sont dosables pour le diagnostic de MC :

- Les **anticorps anti-gliadine** (qui ne sont pas des auto-anticorps puisque la gliadine est un antigène exogène), d'isotype IgG et surtout IgA (car les IgA sont les Ig des muqueuses). Détection par ELISA.
- Les **anticorps anti-endomysium** (l'endomysium est présent dans les fibres musculaires lisses digestives). Détection par immunofluorescence indirecte sur coupes d'œsophage de singe. Technique parfois

difficile à interpréter, relativement lourde à mettre en œuvre et semi-quantitative.

- Les **anticorps anti-transglutaminase tissulaire** (TGt). Détection par ELISA. La TGt est la cible antigénique des anticorps anti-endomysium.
- **Les IgA anti-endomysium et les IgA anti-TGt sont les auto-anticorps les plus sensibles (85 à 100 %) et les plus spécifiques (95 à 100 %) vis-à-vis de la MC.**
- **Le titre de ces anticorps diminue en quelques mois au cours d'un régime sans gluten bien suivi et augmente à nouveau en cas d'écarts de régime, ce qui fait de ces anticorps de bons outils de suivi du traitement.**

  NB : en cas de déficit en IgA (souvent associé à la MC), seules les IgG anti-gliadine peuvent être présentes.

II. LES AUTRES ANOMALIES BIOLOGIQUES

A. Les perturbations de l'hémogramme

1. L'ANÉMIE PEUT AVOIR DIVERSES ÉTIOLOGIES

Au cours des maladies auto-immunes, l'anémie est le plus souvent hémolytique par mécanisme auto-immun. Par exemple, une anémie hémolytique auto-immune s'observe dans près d'un tiers des lupus systémiques et peut aussi s'observer dans 8 % des thyroïdites auto-immunes.

Étiologie des anémies au cours des maladies auto-immunes

- **Anémie hémolytiques** d'origine auto-immune par présence d'anticorps anti-érythrocytaires fixés à la surface des hématies (test de Coombs direct) ou libres dans le sérum (test de Coombs indirect).
- Anémie par carence martiale (secondaire à un syndrome de malabsorption, par exemple, au cours de la MC).
- Anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique (au cours du lupus systémique ou de la sclérodermie systémique).
- Anémie par microangiopathie thrombotique.
- Anémie d'origine médicamenteuse (auto-immune ou immunoallergique).
- Anémie d'origine mégaloblastique (en cas de maladie de Biermer).
- Anémie centrale arégénérative par érythroblastopénie (moins de 5 % d'érythroblastes dans une moelle par ailleurs de richesse normale, observée particulièrement en cas de thymome).
- Anémie inflammatoire (au cours de la PR).

2. LA LEUCOPÉNIE IMMUNOLOGIQUE

Une leucopénie inférieure à 4 Giga/l est un symptôme fréquent au cours des maladies auto-immunes. Elle est constatée dans environ 50 % des cas de lupus et 30 % des cas de syndrome de Gougerot-Sjögren. Il s'agit soit d'une neu-

tropénie soit d'une lymphopénie. Le mécanisme est habituellement auto-immun, la production médullaire de ces cellules restant normale.

3. LA THROMBOPÉNIE IMMUNOLOGIQUE

Une thrombopénie inférieure à 100 Giga/l est fréquente, le plus souvent d'origine auto-immune, avec mise en évidence d'auto-anticorps anti-plaquettes sériques et d'une richesse médullaire normale en mégacaryocytes. Une thrombopénie auto-immune s'observe dans 7 à 50 % des cas de lupus systémique. Elle peut être associée à la présence d'anticorps anti-phospholipides.

La profondeur de la thrombopénie au cours des maladies auto-immunes systémiques est très variable (du véritable purpura thrombopénique auto-immun avec un taux de plaquettes inférieur à 20 Giga/l et présence d'anticorps anti-glycoprotéines plaquettaires, à la thrombopénie modérée autour de 80 à 100 Giga/l n'entraînant pas de manifestations hémorragiques telle qu'on peut la rencontrer dans le SAPL). L'association d'une anémie hémolytique auto-immune avec une thrombopénie auto-immune définit le syndrome d'Evans.

B. Les autres anomalies biologiques observées

1. LES TROUBLES DE LA COAGULATION

- Allongement du temps de céphaline activé (TCA), partiellement corrigé par l'adjonction de plasma témoin, **secondaire à la présence d'anticorps anti-phospholipides** (ACC). Il s'agit d'un « artéfact *in vitro* » et le risque encouru par le patient est un risque thrombotique.
- Auto-anticorps dirigés contre un facteur de la coagulation (principalement anti-facteur VIII) qui sont associés à un risque hémorragique.
- Consommation des facteurs de la coagulation en cas de coagulation intravasculaire aiguë disséminée (CIVD).

2. L'ÉLECTROPHORÈSE DES PROTÉINES SÉRIQUES

Elle met souvent en évidence une hypergammaglobulinémie polyclonale. L'augmentation forte et quasi élective des IgG se rencontre surtout dans les hépatites auto-immunes ; celle des IgM, dans la cirrhose biliaire primitive. Dans les maladies auto-immunes systémiques, l'hypergammaglobulinémie porte sur les trois isotypes avec une prédominance pour les IgG. Une immunoglobuline monoclonale peut s'observer dans le syndrome de Gougerot-Sjögren.

3. UN SYNDROME INFLAMMATOIRE

Il est observé au cours de la PR et de la dermatopolymyosite. Dans le lupus, il est classique d'observer une accélération de la vitesse de sédimentation (VS) contrastant avec la normalité de la protéine C-réactive. Elle est le résultat le plus souvent d'une hypergammaglobulinémie ou d'une anémie, toutes deux responsables d'une accélération de la VS.

4. LES ANOMALIES BIOLOGIQUES EN RAPPORT AVEC UNE SOUFFRANCE VISCÉRALE

Elles peuvent concerner pratiquement tous les organes dans les maladies auto-immunes systémiques et sont ciblées sur l'organe lésé en cas de maladies auto-immunes spécifiques d'un organe.

- Atteinte rénale au cours du lupus et de la sclérodermie.
- Atteinte musculaire dans les polymyosites ou les dermatomyosites.
- Les autres anomalies dépendent de l'organe lésé : hypo- ou hyper-thyroïdie au cours respectivement des maladies de Hashimoto et de Basedow, insuffisance surrénalienne au cours de la maladie d'Addison auto-immune, hyperglycémie du diabète, perturbation de la fonction hépatique au cours de la cirrhose biliaire primitive...

5. ENFIN, DES PERTURBATIONS DU SYSTÈME DU COMPLÉMENT

Soit par déficit génétique en fractions du complément (terrain prédisposant aux maladies auto-immunes en particulier au lupus systémique) **soit par consommation** du complément par les auto-anticorps ou les complexes immuns circulant, sont observées. **De même, il peut exister une cryoglobulinémie**, le plus souvent polyclonale (de type III), notamment dans le lupus systémique, la polyarthrite rhumatoïde ou le syndrome de Gougerot-Sjögren.

CHAPITRE 4 ➤ PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES : PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire
Question 116

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Argumenter les principes du traitement et de la surveillance au long cours d'une maladie auto-immune.

I. INTRODUCTION

Le traitement d'une maladie auto-immune vise à contrôler la maladie tout en évitant la survenue d'effets secondaires importants. La surveillance au long cours permet de détecter précocement la survenue d'une nouvelle poussée évolutive.

II. CRITÈRES DE DÉFINITION DES MALADIES AUTO-IMMUNES

Avant d'aborder la prise en charge thérapeutique à proprement parler de ces patients, il est important de rappeler qu'on définit l'étiologie auto-immune d'une maladie à l'aide de critères directs, indirects ou circonstanciels (**tableau 1**). Parmi les maladies auto-immunes les mieux caractérisées, on trouve des pathologies spécifiques d'organe comme le diabète de type I et la thyroïdite de Hashimoto. Cependant, dans ces maladies, l'approche thérapeutique est de substituer en insuline ou en hormones thyroïdiennes les malades qui ne parviennent pas à les produire en quantités suffisantes et seule une intervention thérapeutique très précoce, antérieure à l'apparition des premiers signes cliniques de la maladie permettrait d'envisager un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur chez ces malades.

Nous n'envisagerons donc pas ici la prise en charge thérapeutique et le suivi évolutif de maladies auto-immunes répondant à des critères directs (**tableau 2**), mais plutôt de maladies systémiques répondant à des critères de définition indirects ou circonstanciels. Au cours de la plupart des pathologies répondant à ces derniers critères, le traitement de fond de première intention est la **corticothérapie**. Dans certaines situations, les **immunosuppresseurs** sont justifiés d'emblée, le plus souvent en association aux corticoïdes ; tandis qu'ils seront utilisés quelquefois en seconde intention en cas de cortico-dépendance ou d'échec des corticoïdes prescrits seuls par voie générale.

Tableau 1. Critères de définition d'une maladie auto-immune (d'après Rose et Bona).

1. Critère direct
Le critère direct est représenté par le transfert direct de la maladie d'un être humain à un autre ou de l'homme à l'animal (le receveur doit posséder un système immunitaire fonctionnel).
2. Critères indirects
Les critères indirects, en faveur du caractère auto-immun d'une maladie, sont observés grâce aux modèles animaux développant des maladies ayant des caractéristiques cliniques identiques ou proches de celles observées chez l'homme.
3. Critères circonstanciels
Ils définissent l'ensemble des données cliniques ou expérimentales soulignant le caractère auto-immun d'une maladie sans apporter la véritable preuve, comme la caractérisation d'une réaction auto-immune spécifique, ou l'activation de LT en culture par un auto-antigène.

Tableau 2. Exemple de maladies auto-immunes ayant été transférées d'un individu à un autre.

Maladies	Mécanismes impliqués	Donneurs	Receveurs	Méthode de transfert
Purpura thrombopénique auto-immun	auto-anticorps	homme	homme	perfusion de sérum
Maladie de Basedow, Myasthénie aiguë	auto-anticorps	mère	fœtus	trans-placentaire
Pemphigus vulgaire Pemphigoïde bulleuse	auto-anticorps	homme	animal	perfusion de sérum
Purpura thrombopénique auto-immun Thyroïdite de Hashimoto Myasthénie aiguë Diabète de type I	lymphocytes autoréactifs	homme	homme	allogreffe de moelle osseuse

III. PRINCIPES DU TRAITEMENT

A. Corticothérapie*

1. MODALITÉS DE PRESCRIPTION

Les corticoïdes administrés par voie générale constituent en règle la base du traitement de fond d'un large éventail de maladies auto-immunes et/ou inflammatoires systémiques. La dose utilisée varie cependant en fonction de la pathologie considérée et, pour une pathologie donnée en fonction du degré de sévérité de la maladie. Seule la sclérodermie systémique, au cours de laquelle la corticothé-

* Question 174. « Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens ».

rapie est peu efficace et entraîne un risque accru de survenue d'une crise rénale, constitue une exception à cette règle.

- Les bolus de methylprednisolone (Solumédrol®) :
  - ils sont indiqués dans des circonstances de menace du pronostic vital ou la fonction d'un organe noble (cerveau, œil, rein, poumon), soit d'emblée, soit dans les formes résistantes au traitement conventionnel ;
  - ils sont administrés à la dose de 15 mg/kg en une à deux heures, en règle trois jours de suite, après avoir recherché et corrigé si nécessaire une hypokaliémie et vérifié l'absence d'anomalie électrocardiographique ;
  - l'utilisation des bolus de methylprednisolone est cependant le plus souvent empirique et les essais thérapeutiques contrôlés démontrant leur efficacité sont rares. De plus, il n'est absolument pas démontré qu'ils puissent permettre ultérieurement d'avoir un effet d'épargne corticoïde sur la dose de prednisone prescrite ensuite *per os* en relais.
- En dehors des situations d'urgence, les corticoïdes sont administrés *per os* en privilégiant la prednisone (Cortancyl®) dont l'absorption digestive est meilleure que la prednisolone (Solupred®). Les corticoïdes sont habituellement administrés en une seule prise le matin à 8 h. Quelquefois, une fragmentation de la dose peut permettre un meilleur contrôle de la maladie.
- La dose d'attaque chez l'adulte, à l'exception de certaines maladies dermatologiques comme la pemphygoïde bulleuse, ne sera jamais supérieure à 1 mg/kg/j et dépendra de l'indication :
  - 1 mg/kg/j dans les vascularites systémiques, les glomérulonéphrites du lupus érythémateux disséminé (LED) et les myosites inflammatoires, 0,7 mg/kg/j dans la maladie de Horton ;
  - 0,5 mg/kg dans les sérites du LED ;
  - 0,15 à 0,30 mg/kg dans la pseudo-polyarthrite rhizomélique. La corticothérapie à jours alternés est fréquemment utilisée en pédiatrie, le plus souvent en traitement d'entretien dans des affections qui nécessitent un traitement prolongé.
- Après une période de 15 à 30 jours à la dose d'attaque, la corticothérapie sera diminuée progressivement, de l'ordre de 10 % tous les quinze jours jusqu'à 50 % de la posologie initiale, puis plus progressivement pour atteindre une dose 10 mg/j lorsque la maladie est bien contrôlée. À partir de 10 mg/j, la diminution de fera à raison d'un mg tous les 15 jours ou tous les mois en fonction du contexte jusqu'à 5 mg/j. ***Il ne faut jamais arrêter brutalement la corticothérapie.***
- Les **modalités d'arrêt** de la corticothérapie sont variables en fonction des centres et des pathologies considérées. Dans certaines maladies, un sevrage progressif de la corticothérapie est autorisé après 1 à 4 ans. Dans d'autres maladies comme dans certaines vascularites, on conservera une dose de 5 mg/j de manière très prolongée. Avant

d'interrompre la corticothérapie, la plupart des praticiens effectuent un test au Synacthène® immédiat de manière à juger de l'intégrité de l'axe corticotrope avant d'arrêter ou de diminuer en dessous de 5 mg/j la dose de Cortancyl®. Si le test au Synacthène® est normal, la dose de Cortancyl® sera progressivement diminuée de 1 mg tous les 15 jours à un mois jusqu'à l'arrêt total.

Dans tous les cas, une ordonnance sera remise au patient pour qu'il prenne 60 mg/j d'Hydrocortisone® pendant 5 jours en cas de stress, fièvre ou intervention chirurgicale de manière à prévenir la survenue d'une insuffisance surrénale aiguë. Si le test au synacthène immédiat n'est pas normal, il faudra prescrire au patient de l'hydrocortisone à la dose de 20 mg/j à l'arrêt du Cortancyl®.

2. EFFETS SECONDAIRES

Les corticoïdes ont un certain nombre d'effets secondaires (**tableau 3**). Il est impératif ***d'en informer le patient au moment de l'initiation*** du traitement et de ***prendre un certain nombre de précautions de manière à prévenir*** ou minimiser leur risque de survenue.

Tableau 3. Effets secondaires de la corticothérapie.

a. Hypercorticisme iatrogène
Obésité facio-trunculaire Diabète Hyperlipidémie Troubles endocriniens (rétention hydrosodée, hypokaliémie...) Hypertension artérielle Ostéoporose Ostéonécrose aseptique Retard de croissance Myopathie cortisonique Complications cutanées
b. Susceptibilité accrue aux infections, anguillulose maligne
Infections bactériennes Tuberculose Anguillulose maligne Infections virales Infections opportunistes
c. Complications digestives
d. Cataracte
e. Troubles neuro-psychiques
f. Réactions d'hypersensibilité
g. Modifications hématologiques

- Hypercorticisme iatrogène

- *Obésité facio-trunculaire*

Prescrite à fortes doses et de manière prolongée, la corticothérapie entraîne des modifications morphologiques de type syndrome de Cushing, qui représentent un des écueils majeurs des traitements prolongés.

- *Diabète*

Les corticoïdes peuvent aggraver un diabète préexistant ou révéler un diabète latent. Le plus souvent, le diabète cortico-induit est réversible à l'arrêt du traitement. Cependant, le retour à la normale des chiffres de glycémie peut demander plusieurs mois. Il sera important de prévenir l'apparition d'un diabète sucré par le respect d'un régime pauvre en sucres. Il est impératif de surveiller la glycémie à jeun chez les patients sous corticoïdes au long cours, et d'évoquer le diagnostic de diabète décompensé chez un malade qui maigrit au cours de premiers mois d'un traitement corticoïde et qui présente un syndrome polyuro-polydypsique.

- *Hyperlipidémie*

La corticothérapie prolongée entraîne une hypertriglycéridémie et est reconnue comme un facteur d'athérogenèse.

- *Troubles endocriniens*

En plus du diabète et de l'hyperlipémie, on note la survenue possible d'un hirsutisme, d'une aménorrhée, d'une altération des fonctions sexuelles.

- *Hypertension artérielle*

Une hypertension artérielle peut survenir chez certains patients, nécessitant un traitement spécifique, et la prise de la pression artérielle fait partie de la surveillance de tout patient sous corticoïdes au long cours. La survenue d'une hypertension artérielle est prévenue par la mise en place d'un régime désodé strict.

- *Ostéoporose cortisonique*

Les corticoïdes peuvent être à l'origine d'une ostéoporose cortico-induite et il est impératif de la prévenir. La perte osseuse cortico-induite est précoce, trabéculaire, dose dépendante. Elle peut être prévenue par des mesures générales visant à augmenter les apports calciques et par une administration précoce dès les premiers jours de la corticothérapie de calcium et de vitamine D chez tous les patients, d'autant plus qu'ils présentent des facteurs de risque d'ostéoporose (sujet âgé, femme ménopausée, immobilisation prolongée). Bien que le bénéfice n'en soit pas démontré à ce jour, il est classique, lorsque la corticothérapie est prescrite à forte dose et de manière prolongée, d'**ajouter à la prescription de calcium et de vitamine D un biphosphonate** en une prise hebdomadaire, en l'absence de pathologie gastro-duodénale contre-indiquant ce traitement.

- *Ostéonécrose aseptique*

  Sa fréquence est très variable. Elle est souvent bilatérale et survient avec prédilection sur les têtes fémorales. Il faut savoir évoquer précocement le diagnostic et le confirmer par la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique nucléaire précédée éventuellement d'une scintigraphie osseuse.
- *Retard de croissance*

  Il est proportionnel à la dose totale utilisée. Le retard de croissance est réversible si la corticothérapie est arrêtée suffisamment tôt avant la puberté. Lorsqu'un retard de croissance est constaté, il faut rediscuter l'indication absolue de la corticothérapie et l'intérêt de traitements à visée d'épargne cortisonique, en raison du risque de diminution staturale définitive.
- *Myopathie cortisonique*

  Elle est fréquente et invalidante, rhizomélique, indolore et insidieuse. Elle entraîne fréquemment une amyotrophie. Elle peut être différenciée d'une atteinte musculaire inflammatoire car les enzymes musculaires (CPK) sont normales. Elle peut être améliorée par une kinésithérapie. Les corticoïdes entraînent plus rarement des ruptures tendineuses.
- *Complications cutanées*

  Elles sont aujourd'hui bien connues : acné et folliculite bactérienne, vergetures, érythrose, purpura, ecchymoses, troubles de la pigmentation et retard à la cicatrisation.

■ Infections

On observe sous corticoïdes une susceptibilité accrue aux infections, d'origine multifactorielle. Il est classique d'observer une hypogammaglobulinémie chez les malades recevant de fortes doses de corticoïdes de manière prolongée.

- *Infections bactériennes*

  Il peut s'agir d'infections à pyogènes, en particulier à Staphylocoques et à bacilles gram négatif, à *listeria*, à *legionella*. Des infections canalaires (voies urinaires et biliaires) peuvent survenir. Enfin, des infections à bactéries à croissance lente peuvent survenir plus rarement, en particulier des infections à *Nocardia* ou des actinomycoses.
- *Tuberculose*

  Une tuberculose peut être réveillée sous corticoïdes, en particulier chez un malade ayant un antécédent de tuberculose. Cela justifie la réalisation d'une radiographie thoracique et d'une intra-dermo réaction à la tuberculine avant l'instauration d'une corticothérapie prolongée. Si le patient chez qui la corticothérapie est débutée a un antécédent de tuberculose documentée dont le traitement n'a pas été complet, un traitement antituberculeux complet sera débuté en même temps que la corticothérapie. Chez les patients n'ayant pas d'antécédent tuberculeux, le risque d'une contamination tuberculeuse est possible.

- *Anguillulose maligne*

  La corticothérapie peut favoriser la survenue d'une anguillulose maligne chez un sujet ayant des antécédents d'anguillulose ou porteur d'anguillules dans les selles quelquefois plus de trente ans après le retour en France. Ce risque justifie de manière systématique l'administration d'Ivermectine (Stromectol®) en prise unique à l'instauration de la corticothérapie chez un patient originaire de ou ayant voyagé en pays d'endémie.
- *Infections virales*

  Il s'agit essentiellement de varicelle ou de zona. En cas de contage avec un sujet infecté par le virus varicelle-zona, des immunoglobulines intraveineuses peuvent être administrées dans les 72 heures à visée prophylactique.
- *Infections opportunistes*

  D'autres infections comme des pneumocystoses pulmonaires, sont possibles en particulier chez les malades très lymphopéniques.
- *Vaccins vivants*

  Ils sont formellement contre-indiqués en cas de corticothérapie à une dose de 0,5 mg/kg ou plus. Il n'y a pas de consensus sur leur indication lorsque les patients reçoivent une dose plus faible de prednisone.

■ Effets secondaires digestifs

Il n'y a pas de démonstration que les corticoïdes favorisent la survenue d'ulcères gastriques ou duodénaux. Par contre, la co-prescription de corticoïdes et anti-inflammatoires non stéroïdiens majore ce risque. Il n'y a pas d'indication à prescrire un traitement anti-acide à une patient sous corticoïdes par voie générale au long cours. *En revanche, les corticoïdes augmentent la sécrétion acide gastrique et peuvent justifier la prescription d'un tampon gastrique qui sera administré une heure trente après les repas.*

■ Cataracte

Le risque de développer une cataracte, de localisation sous capsulaire postérieure, est proportionnel à la dose totale de corticoïdes qu'a reçu le patient. Des variations inter-individuelles de développer ce type de complication pour une dose donnée de prednisone sont cependant observées. Il faut pratiquer un examen ophtalmologique de dépistage en cas de baisse de l'acuité visuelle.

■ Troubles neuro-psychiques

Les corticoïdes entraînent fréquemment des signes d'imprégnation sans gravité : surexcitation, euphorie, logorrhée, insomnie. Les accidents majeurs sont beaucoup plus rares, réalisant des tableaux psychotiques aigus. Les troubles psychiques semblent plus fréquents à des posologies élevées > 40 mg/j de prednisone, sans lien avec d'éventuels antécédents psychiatriques, plus souvent dans les 10 jours suivant l'instauration du traitement. Le traitement consiste en une suppression des glucocorticoïdes ou au moins une diminution de leur dose. Des neuroleptiques ou des benzodiazépines sont le plus souvent efficaces. La

rechute des troubles psychiques n'est pas constante en cas de reprise ultérieure de la corticothérapie.

■ Réactions d'hypersensibilité

Il existe des réactions d'hypersensibilité immédiate après administration de corticoïdes pouvant aller de poussées urticariennes à un choc anaphylactique. Cette dernière complication est décrite surtout chez des sujets asthmatiques, allergiques à l'aspirine, après administration intraveineuse. Les sulfites présents dans certaines préparations injectables (Soludécadron®, Célestène®) devraient être systématiquement évitées chez les sujets à risque.

■ Modifications hématologiques

Sous corticoïdes, il est classique d'observer une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles liée à une démargination. En début de traitement, cette hyperleucocytose peut dépasser 20 000/mm^3. En revanche, le nombre des lymphocytes et des éosinophiles diminue.

3. MESURES ADJUVANTES ET PROPHYLACTIQUES

Les corticoïdes entraînent une sensation de faim. Il est impératif d'en avertir le patient et de lui demander de ne pas manger entre les repas, de manière à éviter une prise de poids importante. Le respect d'un régime alimentaire est indispensable, en s'aidant des conseils d'un service diététique, notamment chez le sujet âgé, obèse, diabétique, hypertendu, insuffisant cardiaque ou rénal :

- régime normocalorique éliminant les sucres d'absorption rapide (sucre, confiseries, confiture, miel, chocolat, pâtisseries, boissons sucrées et alcoolisées), qui prévient le diabète et l'apparition d'une obésité facio-tronculaire ;
- régime sans sel strict pour des posologies supérieures à 20 mg/jour. Chez le sujet âgé, bien que le risque soit majoré, il faut se méfier du dégoût alimentaire provoqué par le régime sans sel ;
- régime pauvre en matières grasses animales ;
- régime hyperprotidique.

La supplémentation potassique n'est justifiée que pour les traitements à forte dose, prescrits pendant une durée longue ou chez des patients symptomatiques (crampes musculaires) ou ayant une hypokaliémie documentée.

4. BILAN À LA MISE EN PLACE D'UNE CORTICOTHÉRAPIE GÉNÉRALE PROLONGÉE

- **Examen clinique** : poids, pression artérielle, recherche de foyers infectieux potentiels, électrocardiogramme, intra-dermoréaction à la tuberculine, examen ophtalmologique.
- **Examens paracliniques** : numération formule sanguine-plaquettes, ionogramme sanguin avec glycémie à jeun, calcémie, phosphorémie, examen cytobactériologique des urines, radiographie du thorax. En fonction du contexte, certains auteurs pratiquent un examen parasitologique des selles.

5. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments présentent une synergie avec un ou plusieurs des effets indésirables des corticoïdes. D'autres médicaments peuvent modifier la biodisponibilité des corticoïdes ou voir leur biodisponibilité modifiée par les corticoïdes. Deux exemples sont :

- La rifampicine qui est, comme la phénotoïne, les barbituriques ou la carbamazépine, un inducteur enzymatique hépatique puissant qui peut entraîner une baisse de l'efficacité des corticoïdes liée à une baisse de leur biodisponibilité. Ainsi, la prescription d'une traitement antituberculeux à un patient sous corticoïdes devra s'accompagner d'une augmentation de la dose de corticoïdes prescrite ;
- Les anti-vitamines K dont l'effet est potentialisé lors des perfusion de bolus de methylprednisolone avec le risque de survenue d'un accident hémorragique.

B. Immunosuppresseurs

1. GÉNÉRALITÉS

Les indications des immunosuppresseurs varient selon l'affection et le contexte clinique. Les immunosuppresseurs sont ainsi parfois justifiés d'emblée seuls ou en association aux corticoïdes ; ailleurs ils sont utilisés en seconde intention pour franchir un seuil de cortico-dépendance ou en cas d'échec des corticoïdes seuls. Le choix de l'immunosuppresseur est fonction de l'affection en cause et repose idéalement sur la physiopathologie. Ainsi par exemple lorsque l'immunité humorale est prépondérante, il est logique de choisir un médicament actif sur les lymphocytes B (LB).

L'introduction d'un traitement immunosuppresseur n'est pas anodine et en modifiant la qualité et l'intensité de la réponse immunologique, les médicaments immunosuppresseurs exposent en tout premier lieu au risque infectieux dont l'intensité et le type varient en fonction de la molécule prescrite. Une telle éventualité impose donc de respecter un certain nombre de précautions élémentaires comme s'assurer de la bonne indication du traitement immunosuppresseur, vérifier l'absence de contre-indication que représente un foyer infectieux ou une infection en cours, et assurer un suivi clinique et biologique tout au long du traitement. Il faut donc vérifier au préalable l'absence de foyer infectieux, présent ou potentiel, notamment dentaire et ORL, l'absence d'infection évolutive, et toujours se méfier du réveil d'une tuberculose ancienne si celle-ci n'a pas été correctement traitée. Dans ce dernier cas, il sera alors nécessaire de couvrir ce risque par un traitement antituberculeux complet. Enfin, les vaccins vivants seront contre-indiqués chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur.

Tableau 4. Principales maladies auto-immunes/inflammatoires chroniques justifiant un traitement immunosuppresseur.

Connectivites	Vascularites	Cytopénies auto-immunes	Autres
LED grave	PAN et SCS graves	AHAI corticorésistantes	Maladie de Crohn grave
Syndrome de Gougerot-Sjögren grave	Granulomatose de Wegener systémique	PTI sévère résistant au traitement bien conduit	Sarcoidose
Dermatomyosites et polymyosites cortico-résistantes	Maladies de Behcet grave		Goodpasture
Sclérodermie systémique	MPA grave		Glomérulonéphrites
PR			Hépatites auto-immunes

LED : lupus érythémateux disséminé — AHAI : anémie hémolytique auto-immune
PTI : purpura thrombopénique immunologique — PAN : périartérite noueuse
SCS : syndrome de Churg et Strauss — MPA : polyangéite microscopique

■ Azathioprine (Imurel®)

- **Mode d'action**

L'azathioprine est une prodrogue rapidement transformée en 6-mercaptopurine qui agit sur la synthèse de l'ADN des cellules en division, en particulier des leucocytes. Elle abaisse le nombre des lymphocytes, en particulier des lymphocytes T (LT) $CD8^+$, alors que son action semble moindre sur les LB. Elle contribue aussi à diminuer la synthèse des immunoglobulines, la sécrétion d'interleukine (IL)-2 et de TNFα.

- **Indications**

L'azathioprine est indiquée dans le traitement de fond du LED, d'autres connectivites comme le syndrome de Gougerot-Sjögren et de certaines vascularites systémiques. Elle peut être prescrite en relais du cyclophosphamide.

- **Modalités de prescription**

La posologie habituelle est de 2 à 3 mg/kg/j en 2 prises per os. L'efficacité clinique est souvent retardée de 4 semaines environ.

- **Effets secondaires**

Les effets secondaires sont rares : une réaction d'intolérance avec toxicité hépatique (cytolyse modérée), digestive (nausées, vomissements, douleurs abdominales), allergie cutanée (éruption maculopapuleux, urticaire) et fièvre peut être spectaculaire. On peut également observer une leucopénie modérée qui est dose dépendante. Des infections bactériennes et virales, surtout herpétiques, sont favorisées par une neutropénie et/ou une lymphopénie. Des tumeurs ou des lymphomes induits peuvent survenir, principalement en cas de co-prescription avec d'autres immunosuppresseurs chez les malades ayant

subi une transplantation d'organe, avec un risque qui semble accru de 50 à 100 fois. Chez les patients traités pour maladies auto-immunes, le risque relatif est beaucoup plus faible, voire sans différence significative par rapport à une population témoin ne recevant pas d'azathioprine. Du fait de l'absence présumée d'effet tératogène, l'azathioprine peut être maintenu au cours d'une grossesse sous surveillance si l'état clinique de la patiente le nécessite.

- Cyclophosphamide (Endoxan®)

- **Mode d'action**

  Le cyclophosphamide est un alkylant cytotoxique pour les LT, LB et les cellules NK.

- **Indications**

  Le cyclophosphamide est indiqué dans le traitement de fond de certaines formes graves de LED ou d'autres connectivites et de certaines vascularites systémiques comme la granulomatose de Wegener ou les vascularites du groupe de la périartérite noueuse en l'absence d'infection virale documentée et lorsqu'existent des signes de gravité.

- **Modalités de prescription**

  Administré par voie intraveineuse en bolus sur une heure toutes les 3 ou 4 semaines, sa posologie varie de 0.6 à 0,7 g/m^2, diminuée à 0,5 g/m^2 chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance rénale. Sa toxicité vésicale immédiate justifie une bonne hydratation et l'association au **Mesna** (60 à 100 % de la dose totale de cyclophosphamide prescrits en 3 injections au début, puis 4 et 8 heures après la perfusion de cyclophosphamide). Prescrit par voie orale, sa posologie habituelle est de 1 à 2 mg/kg/j en association au **Mesna** per os (un comprimé par jour). L'efficacité clinique est obtenue rapidement vers la deuxième semaine.

- **Effets secondaires**

  Le cyclophosphamide expose à une toxicité hématologique aiguë dose dépendante, nécessitant un contrôle mensuel de l'hémogramme. Les autres effets secondaires sont digestifs (nausées, vomissements, rarement diarrhées), vésicaux liés à un de ses métabolites (cystites hémorragiques interstitielles immédiates ou retardées exposant au risque tardif de cancer de vessie). Les risques de cystite hémorragique sont systématiquement prévenus par une hydratation suffisante et l'adjonction de Mesna. La toxicité gonadique est aussi dose dépendante et expose au risque d'azoospermie pouvant être irréversible et de ménopause précoce lorsque la dose cumulée dépasse 12 grammes. La question de l'hypofertilité induite par ce médicament doit être abordée avec le patient avant de débuter le traitement. Elle justifie chez l'homme jeune une congélation de sperme. Chez la femme jeune, aucune méthode de prévention de l'hypofertilité n'est actuellement validée. L'oncogénicité du cyclophosphamide se traduit par un risque accru de survenue de cancers de vessie, et à un moindre degré

d'autres tumeurs solides et de dysmyélopoïèse qui persiste plusieurs années après la fin du traitement.

Ces effets secondaires justifient que la prescription de cyclophosphamide soit discutée au cas par cas et qu'une dose faible soit administrée lorsque c'est possible, en prescrivant en relais un autre immunosuppresseur ayant moins d'effets secondaires.

■ Méthotrexate

• **Mode d'action**

Le méthotrexate est un anti-métabolique anti-folique inhibiteur de la synthèse de l'ADN. À forte dose, le méthotrexate est utilisé dans le traitement des hémopathies malignes ou des tumeurs solides. À posologie faible, il possède aussi une activité anti-inflammatoire (par accumulation d'adénosine et baisse des leucotriènes) et immunosuppressive en particulier sur les LT dont les mécanismes sont mal connus.

• **Indications**

Le méthotrexate est indiqué dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, mais aussi dans les myosites inflammatoires, et plus rarement dans certaines connectivites ou vascularites systémiques.

• **Modalités de prescription**

Les posologies utilisées en médecine interne varient de 7,5 (dans la polyarthrite rhumatoïde) à 40 mg (dose maximale prescrite dans les myosites inflammatoires) en une prise hebdomadaire per os (1 à 3 prises) ou par voie intramusculaire. Son efficacité est généralement obtenue après 1 voire 2 mois de traitement.

• **Effets secondaires**

Les effets secondaires sont fréquents mais le plus souvent bénins : troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), éruption cutanée allergique ; cytolyse hépatique, cytopénies dose dépendantes, mucite. Ces dernières sont prévenues par l'administration 1 à 2 jours après chaque prise de 25 mg d'acide folinique (Lederfoline®). Beaucoup plus rares mais particulièrement graves sont les troubles neurologiques centraux (confusion, encéphalopathie, en particulier chez les sujets âgés), les pneumopathies interstitielles fibrosantes et le risque de cirrhose hépatique à long terme. Du fait de ses propriétés anti-métaboliques, le méthotrexate est formellement contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement, et sa prescription ne peut se faire que sous couvert d'une contraception orale chez les femmes en période d'activité génitale.

■ Léflunomide (Arava®)

• **Mode d'action**

Le léflunomide est un immunomodulateur qui inhibe la synthèse de novo des pyrimidines en inhibant la dihydro-orotate déhydrogénase.

- **Indications**

  Il est indiqué dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte.
- **Modalités de prescription**

  Après une dose d'attaque de 100 mg/j 3 jours de suite, la posologie de l'Arava® est de 20 mg/j.
- **Effets secondaires**

  Il peut occasionner des troubles digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), des céphalées, des troubles hématologiques, des hépatites ou des réactions allergiques. Son potentiel tératogène nécessite une contraception efficace, même plusieurs mois après son arrêt.

■ Ciclosporine A (Neoral®, Sandimmun®)

- **Mode d'action**

  La ciclosporine agit essentiellement sur les LT. Elle inhibe une protéine de régulation, la calcineurine, et bloque ainsi l'activation du gène de l'IL2 et la transcription des ARN messagers codant pour l'IL-2.
- **Indications**

  La ciclosporine peut être utilisée dans le traitement de fond des myosites inflammatoires en cas d'échec des corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses et du méthotrexate.
- **Modalités de prescription**

  Les posologies utilisées dans les maladies auto-immunes ou inflammatoires systémiques sont généralement moindres que celles utilisées au cours des transplantations et varient entre 3 et 5 mg/kg/j en deux prises orales quotidiennes. La pharmacocinétique varie d'un individu à l'autre et il existe de nombreuses interactions médicamenteuses ; toutefois la pharmacocinétique de la forme micronisée (Néoral®) est beaucoup plus stable.
- **Effets secondaires**

  De nombreux effets secondaires ont été décrits, en général dose dépendants. Les principaux sont la toxicité rénale, l'hirsutisme, le tremblement et l'hypertrophie des gencives. La toxicité rénale est l'effet secondaire majeur. Elle est soit aiguë et réversible (augmentation des résistances vasculaires intra-rénales), soit chronique plus ou moins réversible pouvant évoluer vers la fibrose. Une hypertension artérielle est souvent associée. Sa toxicité rénale justifie une surveillance spécifique par la mesure de la créatininémie et le dosage de la concentration résiduelle de ciclosporine.

■ Mycophenolate mofetil (Cellcept®)

- **Mode d'action**

  Prodrogue inactive qui après hydrolyse libère de l'acide mycophénolique. Inhibe la prolifération des LB et des LT en inhibant sélectivement

et de manière réversible l'inosine monophosphate deshydrogénase nécessaire à la synthèse des nucléosides guanosiques. Inhiberait également la production de diverses cytokines et molécules d'adhésion.

- **Indications**

  Le Mycophenolate mofetil est de plus en plus utilisé dans le LED où il est actuellement évalué en traitement d'attaque de certaines formes graves, ainsi qu'en traitement d'entretien dans certaines vascularites systémiques.

- **Modalités de prescription**

  La dose usuelle utilisée chez l'adulte est de 2 g/j en 2 prises.

- **Effets secondaires**

  Le Mycophenolate mofetil entraîne une diarrhée dans 10 % des cas. On peut noter également une asthénie, de la fièvre et plus rarement des douleurs, un syndrome pseudogrippal, et la survenue de malaises. Comme les autres immunosuppresseurs, le Mycophenolate mofetil expose au risque de survenue d'infections.

■ Anti-TNFα

- **Mode d'action**

  Trois molécules anti-TNFα sont disponibles sur le marché. Il s'agit de l'infliximab (Remicade®) et de l'adalimumab (Humira®), qui sont des anticorps monoclonaux humains anti-TNFα, et de l'etanercept (Enbrel®) qui est une molécule chimère constituée d'un fragment Fc d'IgG humaine associé à deux récepteurs du TNFα. Ces molécules bloquent la voie du TNFα en neutralisant le TNFα soluble et/ou en empêchant sa fixation sur son récepteur.

- **Indications**

  Les anti-TNFα sont utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère en cas d'échec du traitement conventionnel ou d'emblée dans les formes érosives, ainsi que dans des formes sévères de maladie de Crohn, de spondylarthrite ankylosante, d'arthrite chronique juvénile ou de psoriasis. Dans les dernières années, certains malades ayant une maladie de Still de l'adulte ou une vascularite systémique réfractaire aux autres traitements ont été traités avec succès par anti-TNFα.

- **Modalités de prescription**

  Etanercept (Enbrel®) : 25 mg deux fois par semaine par voie sous cutanée. Infliximab (Remicade®) : 3 à 5 mg/kg en fonction de l'indication à J0, J15, J45, puis tous les deux mois.

  La prescription d'anti-TNFα doit systématiquement être associée à la mise en place d'un traitement immunosuppresseur (le plus souvent méthotrexate ou imurel) de manière à prévenir l'apparition d'anticorps anti-TNFα.

- **Effets secondaires**

  Les anti-TNFα sont habituellement bien tolérés. Cependant, on sait aujourd'hui qu'ils peuvent être à l'origine d'effets secondaires. Des

complications infectieuses peuvent survenir, principalement des infections à *Mycobacterium tuberculosis* ou à d'autres agents intracellulaires, et un interrogatoire policier à la recherche d'éventuels antécédents de tuberculose, complété par une intra-dermo-réaction et une radiographie de thorax doivent être systématique avant la mise sous traitement. Chez 25 % à 50 % des malades traités par anti-TNFα des anticorps antinucléaires sont détectés. Cependant, les cas de LED induit par les anti-TNFα sont exceptionnels.

- Rituximab (Mabthera®)
- **Mode d'action**

  Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique capable de se lier à la molécule membranaire CD20 du LB. Cette fixation est à l'origine d'une destruction du lymphocyte B de mécanisme complexe : activation du signal d'apoptose, stimulation de la cytotoxicité à médiation cellulaire antigène-dépendante, et activation du complément. Il en résulte une déplétion rapide et prolongée des lymphocytes B, ainsi que de leur production d'immunoglobulines.
- **Indications**

  Malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché, son intérêt croissant a déjà été souligné au cours des anémies hémolytiques auto-immunes, du lupus grave réfractaire, des cryoglobulinémies et des vascularites associées aux ANCA.
- **Modalités de prescription**

  La posologie habituelle est de 375 mg/m^2, délivrée en perfusion intraveineuse de 2 heures une fois par semaine pendant 4 semaines. La nécessité ou non de renouveler ultérieurement ce traitement dans de telles indications n'a pas été établie.
- **Effets secondaires**

  Les effets secondaires rapportés avec le rituximab sont rares.

C. Autres mesures

Il est important de mentionner l'importance d'instaurer une relation de confiance étroite entre le médecin spécialiste et le patient de manière à détecter précocement les effets secondaires des traitements et les signes d'une poussée évolutive de la maladie de fond. Il est également très important d'informer régulièrement le médecin généraliste du patient de manière à améliorer sa prise en charge.

Il ne faudra pas négliger certains traitements adjuvants comme la kinésithérapie ou certains aspects de la vie professionnelle et sociale du patient comme la mise en congé de longue durée, la formulation d'une demande de statut d'adulte handicapé, ou l'aménagement du domicile en cas d'incapacité fonctionnelle marquée. Enfin, le cas échéant, il faudra remettre au patient s'il le désire les coordonnées d'une association de malades si elle existe.

Tableau 5. Principales complications des immunosuppresseurs.

	Complications fréquentes	Complications rares	Surveillance
Azathioprine	Hépatique	Lymphomes	Hépatique et hématologique
Cyclophosphamide	Hématologique, infectieuse et vésicale	Lymphomes, cancer de vessie	Hématologique et vésicale
Mycophenolate mofetil	Digestive		Digestive, hématologique
Methotrexate	Hématologique, digestive (mucite, diarrhée)	Pneumopathies interstitielles, hépatites, encéphalopathies	Hépatique, hématologique, pulmonaire
Leflunomide		Allergie	Hépatique
Ciclosporine	Rénale, HTA, gingivale et pilosité		Rénale, pression artérielle
Infliximab, etanercept	anticorps antinucléaires	Allo immunisation, Infections intracellulaires	anticorps antinucléaires

IV. MODALITÉS DE SURVEILLANCE

Les modalités de surveillance des maladies auto-immunes ou inflammatoires systémiques consistent à détecter des effets secondaires des traitements et d'autre part à mettre en évidence précocement une nouvelle poussée évolutive de la maladie. Seules ici les modalités de détection des effets secondaires des traitements seront envisagées.

A. Corticothérapie

- Clinique (mensuel) : poids, prise de la pression artérielle, évaluation de la force musculaire, recherche de foyer infectieux.
- Biologique (mensuel) : NFS-plaquettes, ionogramme sanguin (kaliémie +++), glycémie à jeun, bilan lipidique, électrophorèse des protéines.
- Radiographie thoracique (annuel).
- Consultation ophtalmologique (annuel).
- Ostéodensitométrie (en fonction du terrain, de la dose de corticoïdes prescrite).

B. Immunosuppresseurs

- Clinique (mensuel) : température, recherche de foyer infectieux.
- Biologique (mensuel) : NFS-plaquettes (neutrophiles, lymphocytes), lymphocytes T $CD4^+$ (cyclophosphamide), créatinine (cyclophosphamide, ciclosporine), électrophorèse des protéines, enzymes hépatiques (azathioprine), sédiment urinaire (cyclophosphamide), dosage des taux plasmiques de certains immunosuppresseurs (ciclosporine...).
- Radiographie thoracique (annuel).

CHAPITRE 5 ➤ LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE

Module 8. Immunopathologie –
Réaction inflammatoire
Question 117

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Diagnostiquer un Lupus Érythémateux Disséminé.

Le Lupus Érythémateux Systémique (LES) est une connectivite fréquente, protéiforme et spontanément grave, caractérisé par la production d'anticorps antinucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif. Il constitue le prototype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organes. Le LES s'associe parfois au Syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) caractérisé par la survenue de thromboses récidivantes et la présence d'anticorps anti-phospholipides (aPL).

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

Le LES survient 85 fois sur 100 chez la femme, généralement en période d'activité ovarienne. En France, sa prévalence est estimée à 40 pour 100 000 et son incidence annuelle à 5 cas pour 100 000. La maladie est plus fréquente et plus grave chez les Antillaises.

II. PATHOGÉNIE

Sa compréhension, encore fragmentaire, a bénéficié de modèles murins spontanés ou induits. L'élément central est une **hyperactivité lymphocytaire T et B incontrôlée conduisant à la production de nombreux auto-anticorps**. Le nucléosome, sous-unité élémentaire de la chromatine constituée d'ADN et d'histones, semble jouer un rôle-clé dans le déclenchement de la réaction auto-immune. Certaines anomalies de l'apoptose et un déséquilibre de production des cytokines et des chémokines sont également impliqués.

Ce grand désordre immunologique résulte vraisemblablement **d'interactions entre des gènes de susceptibilité et des facteurs d'environnement**. Une **prédisposition génétique** est attestée par le caractère familial de l'affection (10 % des cas), et par la fréquente concordance pour le LES des jumeaux monozygotes. De nombreux gènes sont probablement impliqués, conduisant à des interactions complexes. Les données établies dans l'espèce humaine demeurent modestes à l'exception des déficits en protéines du complément. Le LES complique 40 % des exceptionnels déficits homozygotes en C2. La présence d'un déficit en C4, beaucoup moins rare, prédispose au lupus en raison du rôle majeur joué par le complément dans le transport et l'élimination des complexes immuns. Certains facteurs d'environnement qui modulent l'activité de la maladie sont mieux

connus, notamment rayons ultraviolets et prise d'œstrogènes. En revanche, les recherches d'une étiologie infectieuse demeurent peu concluantes, et le rôle nocif du stress est difficile à démontrer.

Les atteintes de la maladie résultent de mécanismes lésionnels divers : lyse cellulaire provoquée par les auto-anticorps (cytopénies) via l'activation du complément ou la cytotoxicité dépendante d'anticorps, dépôt ou formation locale de complexes immuns (néphropathies), voire rôle prédominant de l'infiltration tissulaire par des lymphocytes auto-réactifs.

Ces nombreuses incertitudes traduisent probablement l'hétérogénéité clinique et biologique du LES.

III. DIAGNOSTIC

A. Symptomatologie clinique

En raison du polymorphisme du LES, la présentation d'une forme typique est impossible. Les principales manifestations seront décrites en indiquant leur prévalence, chacune pouvant révéler la maladie.

1. MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES

Elles sont fréquentes mais inconstantes (80 %) et variées, tantôt considérées comme spécifiques du fait d'une histologie évocatrice de lupus, ailleurs non spécifiques. Certaines peuvent précéder les manifestations systémiques de plusieurs années.

■ Lésions dites « spécifiques » ou lupiques

Elles prédominent sur les zones exposées en raison de leur fréquente **photosensibilité**. Selon leurs modalités évolutives, elles sont classées en lésions aiguës, subaiguës ou chroniques.

- Les lésions dermatologiques de lupus aigu (60 %) ont une topographie en **vespertilio** (ou en loup d'où le nom de lupus), **touchant de manière symétrique le nez et les pommettes** (**figure 1**). L'éruption est érythémateuse, maculeuse ou maculo-papuleuse, finement squameuse, parfois œdémateuse, non prurigineuse, et sa bordure est émiettée ; des lésions similaires peuvent être observées sur le décolleté, les membres, et sur les muqueuses où elles revêtent un aspect érosif.

  Ces lésions accompagnent volontiers les poussées de LES et disparaissent rapidement sans séquelles.
- L'éruption de lupus subaigu, très photosensible, touche le décolleté et les membres mais respecte habituellement le visage. Elle est annulaire ou polycyclique (proche de celles du rare lupus néonatal), plus rarement psoriasiforme. Elle s'associe à la présence d'anticorps anti-Ro/SSA. Les atteintes viscérales graves sont classiquement rares dans ce contexte.

Figure 1.



- Les lésions de lupus chronique caractérisent les lupus purement cutanés, mais sont également présentes dans 15 % des lupus systémiques. L'aspect habituel est le lupus discoïde qui réalise des plaques bien limitées associant érythème télangiectasique, squames épaisses, et atrophie cicatricielle. Elles siègent sur le visage avec une disposition en vespertilio, les oreilles, parfois le cuir chevelu en laissant une alopécie définitive, les extrémités, voire l'ensemble du tégument. Les autres aspects de lupus chronique sont plus rares : lupus tumidus, lupus à type d'engelures, panniculite lupique.

L'examen histologique des atteintes « spécifiques » révèle une atrophie du corps muqueux, des lésions des kératinocytes basaux et un infiltrat lymphocytaire périvasculaire et/ou périannexiel. L'immunofluorescence directe montre des dépôts d'immunoglobulines (IgG, A ou M) et/ou de complément (C1q, C3) à la jonction dermo-épidermique.

Ces dépôts sont également volontiers retrouvés en peau saine photo-exposée.

■ Lésions non spécifiques

Elles sont le plus souvent secondaires à une atteinte vasculaire, inflammatoire (vascularite) ou thrombotique (SAPL) : livedo (**figure 2**), urticaire, purpura infiltré parfois nécrotique, érythème violine des paumes, lésions pulpaires purpuriques, ulcère de jambe, gangrène distale.

La chute des cheveux, fréquente lors des poussées, peut aboutir à une alopécie plus ou moins diffuse, régressive avec le traitement du LES.

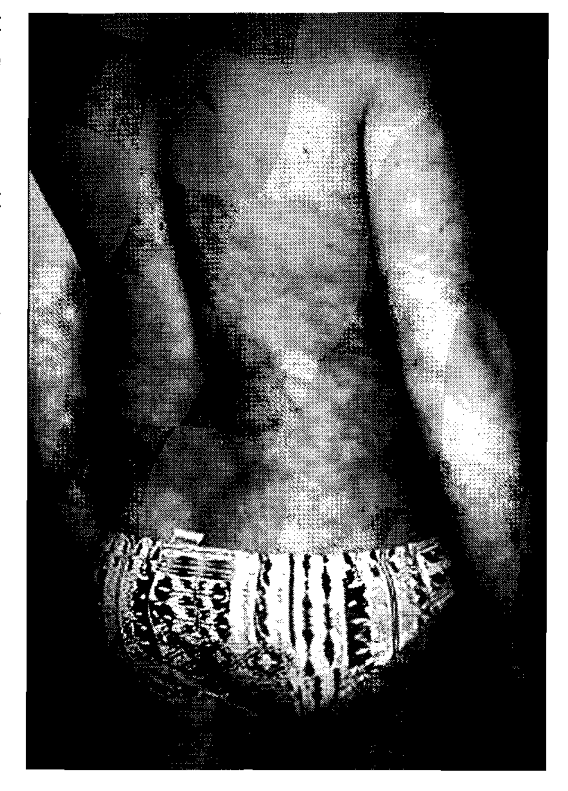


Figure 2. Livedo réticulaire au cours d'un SAPL associé à un lupus érythémateux disséminé.

2. MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES

Souvent inaugurales, elles sont très fréquentes et dominent volontiers le tableau clinique : parfois simples arthromyalgies, plus souvent arthrites vraies (75 %) : oligo ou polyarthrite aiguë fébrile bilatérale et symétrique accompagnant

ou non une poussée viscérale, arthrite subaiguë, plus rarement arthrite chronique.

Les articulations les plus fréquemment atteintes sont les métacarpophallangiennes, les interphalangiennes proximales, les carpes, les genoux et les chevilles. Les déformations des mains sont très rares et alors réductibles (rhumatisme de Jaccoud). Les radiographies ne montrent pas de destructions ostéo-cartilagineuses, à la différence de la polyarthrite rhumatoïde.

On peut observer des ténosynovites ou d'exceptionnelles arthrites septiques.

Les ruptures tendineuses et les ostéonécroses aseptiques sont favorisées par la corticothérapie.

Les atteintes musculaires sont beaucoup plus souvent cortico-induites que secondaires au LES.

3. MANIFESTATIONS RÉNALES

La fréquence de l'atteinte rénale, estimée sur les paramètres biologiques usuels, est d'environ 40 %. Classiquement, elle survient dans les premières années et revêt une importance pronostique majeure ; ces données doivent être nuancées et la recherche répétée d'une protéinurie s'impose tout au long de l'évolution. En effet, elle se manifeste souvent sous la forme d'une protéinurie volontiers importante, souvent dans le cadre d'un syndrome néphrotique volontiers impur, avec risque d'évolution vers une insuffisance rénale.

La biopsie, réalisée par voie percutanée ou transjugulaire, est indiquée devant une protéinurie supérieure à 0,5 g/jour.

L'étude histologique montre des anomalies principalement glomérulaires, mais aussi tubulo-interstitielles et parfois vasculaires, au sein desquelles on distingue des lésions actives, susceptibles de régresser sous traitement, et des lésions inactives irréversibles.

La classification de l'OMS reconnaît 6 classes :

- Glomérule normal en microscopie optique et immunofluorescence (classe I) ; un tel aspect est rare.
- Glomérulonéphrite mésangiale pure (classe II) ; le mésangium est le siège de dépôts immuns et parfois d'une hypercellularité. La traduction biologique est modeste, le pronostic spontané favorable.
- Glomérulonéphrite segmentaire et focale (classe III) ; en plus des aspects précédents, on observe en microscopie optique des lésions nécrotiques et prolifératives dans certains capillaires au sein d'une minorité de glomérules. Des dépôts immuns sont présents en quantité limitée. La traduction biologique se limite souvent à une protéinurie modérée. L'évolution ultérieure vers une forme diffuse n'est pas rare.
- Glomérulonéphrite proliférative diffuse (classe IV) : c'est la forme la plus fréquente et la plus grave. Les lésions élémentaires sont identiques à celles de la classe III, mais elles sont plus marquées et elles affectent la majorité des glomérules : nécrose, prolifération des cellules mésangiales et endothéliales ; dépôts endo-membraneux responsables du classique aspect en « *wire loop* ». La prolifération épithéliale (croissants extracapillaires) est un signe de gravité. Des dépôts extra-

membraneux sont parfois associés. L'étude en immunofluorescence révèle l'abondance et la diffusion des dépôts constitués notamment d'IgG et de C1q. Cette atteinte proliférative diffuse se traduit par une protéinurie franche, et souvent par un syndrome néphrotique impur associant hématurie microscopique, HTA et insuffisance rénale d'importance et d'évolutivité variables.

- Glomérulonéphrite extra-membraneuse (classe V), voisine des formes idiopathiques. Elle entraîne un syndrome néphrotique sans HTA ni insuffisance rénale.
- Sclérose glomérulaire (classe VI).

L'évolutivité du lupus tend à diminuer quand la néphropathie aboutit, malgré le traitement, à une insuffisance rénale terminale, cette éventualité étant devenue assez rare.

Les taux de survie en hémodialyse sont bons, et les récidives de néphropathie lupique après transplantation rares.

4. MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Concernant essentiellement le système nerveux central, ces manifestations sont fréquentes (30-60 %) et extrêmement hétérogènes dans leur expression clinique, leur physiopathologie et leur pronostic.

- Crises comitiales de tous types, pouvant précéder les autres manifestations systémiques de plusieurs années, et posant alors le problème d'un lupus induit par les anticomitiaux.
- Manifestations focales :
  - accidents vasculaires cérébraux, essentiellement ischémiques et fortement associés à la présence d'anticorps antiphospholipides (aPL), constitués ou transitoires, de topographie variée, responsables de déficits centraux moteurs ou sensitifs ;
  - neuropathies crâniennes (VI, III, V sensitif, VII, II...) ;
  - atteintes médullaires souvent graves ;
  - mouvements anormaux, notamment chorée parfois révélatrice chez l'enfant.
- Manifestations diffuses :
  - troubles mnésiques et cognitifs fréquents mais généralement mineurs, troubles de conscience d'importance variable, rares états démentiels ;
  - désordres psychiques variés parfois graves et révélateurs, souvent d'allure psychotique, ailleurs troubles de l'humeur majeurs avec risque suicidaire.

Les manifestations directement liées au LES doivent être distinguées des complications psychiatriques de la corticothérapie et des fréquents états anxio-dépressifs de rencontre.

L'IRM encéphalique visualise aisément les infarctus cérébraux ; dans les atteintes diffuses elle est souvent normale mais montre parfois des lésions étendues de la substance blanche hémisphérique. La présence d'aPL est fortement

associée à la survenue des manifestations ischémiques, de la comitialité et de la chorée.

Les autres manifestations seront simplement citées : céphalées, neuropathies périphériques variées, dysautonomie, hypertension intra-crânienne bénigne (devant faire rechercher une thrombo-phlébite cérébrale), méningite lymphocytaire (imposant d'éliminer une surinfection opportuniste).

5. MANIFESTATIONS CARDIAQUES

Elles peuvent toucher les trois tuniques.

- Péricardite (30 %) parfois révélatrice, ailleurs latente, très cortico-sensible.
- Myocardite inflammatoire rare, se traduisant par une insuffisance cardiaque congestive et des troubles du rythme ou de la conduction.
- Valvulopathie mitrale ou aortique à type d'épaississement diffus ou localisé (endocardite de Libman-Sacks), reconnue grâce à l'échographie systématique, fortement associée à la présence d'aPL, exposant à diverses complications : embolies artérielles notamment cérébrales, dégradation hémodynamique, greffe oslérienne.

L'insuffisance coronarienne résulte de l'athérosclérose accélérée favorisée par la corticothérapie prolongée et/ou de thromboses dans le cadre d'un SAPL.

6. MANIFESTATIONS VASCULAIRES

- Le phénomène de Raynaud est fréquent (35 %), parfois inaugural mais rarement compliqué de gangrènes distales.
- L'hypertension artérielle (30 %) est souvent présente en cas de glomérulopathie grave, de forte corticothérapie, voire de microthromboses intrarénales provoquant une HTA maligne.
- Certaines lésions cutanées sont attribuées par l'histologie à une microvascularite, parfois suggestive de périartérite noueuse. En revanche, la contribution d'une angéite à la genèse des lésions viscérales a été surestimée.
- Les thromboses veineuses, artérielles, et microvasculaires sont fréquentes, parfois révélatrices, fortement associées à la présence d'aPL, et spontanément récidivantes.

7. MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES

- Les pleurésies (25 %), uni ou bilatérales, exsudatives et lymphocytaires, parfois latentes, très corticosensibles, doivent faire éliminer une embolie pulmonaire.
- Les atteintes pulmonaires (15 %) ont une traduction clinique inconstante : toux, dyspnée, parfois hémoptysie ou anomalies auscultatoires. Radiologiquement, l'aspect le plus fréquent est celui d'infiltrats non systématisés migrateurs ou d'atélectasies sous-segmentaires. La survenue d'une pneumopathie au cours d'un LES traité impose d'écarter une étiologie infectieuse, notamment tuberculeuse. Plus rarement

peuvent survenir une atteinte aiguë hypoxémiante avec ou sans hémorragie alvéolaire, une pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante ou une bronchiolite oblitérante.

- L'hypertension artérielle pulmonaire, rare, complique des migrations pulmonaires répétées ou survient de façon « primitive » notamment au cours des connectivites mixtes.

8. MANIFESTATIONS DIVERSES

- Les poussées marquées s'accompagnent de signes généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement) et parfois d'une splénomégalie ou d'adénopathies périphériques.
- Les douleurs abdominales relèvent de mécanismes variés : complication des anti-inflammatoires, pancréatite, perforation intestinale, thrombose viscérale, insuffisance surrénale parfois liée à un infarctus bilatéral, hémorragie sous anticoagulants.
- Une hépatomégalie modérée est possible. L'association avec une hépatite auto-immune de type I est plus rare.
- Les atteintes oculaires sont diverses : rétinite dysorique aspécifique, neuropathie optique, thrombose des vaisseaux rétiniens.
- L'association à un syndrome de Gougerot-Sjögren est fréquente.

B. Anomalies biologiques

1. PROTÉINES DE L'INFLAMMATION

Les poussées comportent généralement une élévation du fibrinogène et de l'orosomucoïde alors qu'une baisse de l'haptoglobine traduit une hémolyse associée.

En l'absence de sérite, la CRP reste peu élevée, sauf en cas d'infection concomitante.

Une hyper-gammaglobulinémie polyclonale isolée peut entraîner une élévation durable de la vitesse de sédimentation dans un lupus calme, notamment en cas de syndrome de Gougerot-Sjögren associé.

2. MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES

Elles peuvent concerner les trois lignées.

- Une anémie inflammatoire accompagne les poussées marquées. Une anémie hémolytique auto-immune à test de Coombs positif IgG-complément (5-10 %) en règle cortico-sensible est parfois révélatrice.

  Les autres causes d'anémie (carence martiale, insuffisance rénale, érythroblastopénie, hypothyroïdie associée, microangiopathie thrombotique, syndrome d'activation macrophagique...) sont plus rares.
- Une leucopénie modérée, résultant d'une lymphopénie T et parfois d'une neutropénie est fréquente.

- Une thrombopénie périphérique (15 à 25 %) accompagne parfois les poussées et peut précéder le LES. Souvent latente, parfois responsable d'un simple purpura, rarement d'hémorragies viscérales, cette thrombopénie liée à la présence d'anticorps antiplaquettaires n'est pas toujours cortico-sensible.

Les troubles de l'hémostase sont dominés par la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (25 %).

3. ANOMALIES SÉROLOGIQUES

Elles sont dominées par la présence de facteurs antinucléaires (FAN).

Les FAN sont généralement dépistés par immunofluorescence indirecte sur cellules Hep2. Leur présence à titre élevé est pratiquement constante au cours du LES, mais elle est peu spécifique car également retrouvée dans d'autres connectivites, certaines hépatopathies et hémopathies, voire chez certains sujets sains.

Au cours du LES, divers aspects de fluorescence sont possibles :

- homogène : le plus fréquent, évocateur si le titre est supérieur à 1/500 ;
- périphérique : rare, mais plus spécifique ;
- moucheté : lié à la présence d'anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigènes nucléaires solubles. Cet aspect s'observe aussi dans d'autres connectivites ;
- nucléolaire : rare dans le LES.

La présence de FAN ne constituant qu'un test d'orientation, il est indispensable de préciser leur spécificité.

La recherche d'anticorps anti-ADN bicaténaire (ou natif) par le test radio-immunologique de Farr, immunofluorescence sur *Crithidia luciliæ* ou test ELISA, est un examen moins sensible (70 à 85 %) que l'étude des FAN, mais beaucoup plus spécifique du LES, dont il constitue l'élément-clé du diagnostic biologique. En outre, le test de Farr est bien corrélé à l'existence d'une atteinte rénale grave et à l'évolutivité du LES.

Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles (anticorps anti-ENA ou ECT) sont détectés par immunoprécipitation, ELISA ou blot. On en distingue divers types, parfois associés :

- anticorps anti-Sm, peu fréquents (20 %) mais hautement spécifiques ;
- anticorps anti-Ro/SSA, et anticorps anti-La/SSB plus rares, dirigés contre des antigènes nucléaires et cytoplasmiques, rencontrés au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren et/ou du LES, notamment dans le lupus subaigu et le lupus néonatal ;
- anticorps anti-ribonucléoprotéines (anti-RNP), présents dans 30 % des LES et constamment par définition dans le syndrome de Sharp (une forme de connectivite mixte).

Divers auto-anticorps distincts des FAN sont souvent rencontrés : facteur rhumatoïde (20 %), anticorps anti-hématies, anti-plaquettes, anti-lymphocytes, anti-polynucléaires, anticorps anti-phospholipides.

L'hypocomplémentémie, fréquente, peut relever de deux mécanismes :

- une consommation du complément activé par les complexes immuns, circulants ou tissulaires, entraînant lors des poussées une chute du CH50 et des fractions C3 et C4, liée statistiquement aux atteintes rénales graves ;
- un déficit constitutionnel de l'une des fractions du complément.

C. Formes cliniques

1. SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES (SAPL)

Le SAPL est défini par l'association de manifestations cliniques (thromboses ou événements obstétricaux) et biologiques (présence d'aPL).

Plusieurs travaux prospectifs ont montré que la présence d'APL a une influence péjorative sur l'évolution du LES, non seulement pour la survenue de complications artérielles mais aussi pour le pronostic rénal et la survie globale.

2. FORMES INTRIQUÉES

La coexistence d'un syndrome de Gougerot-Sjögren est fréquente, l'association simultanée ou successive d'un LES et d'une autre connectivite non exceptionnelle. Ainsi le syndrome de Sharp associe initialement un syndrome de Raynaud, des doigts boudinés, une polyarthrite, des myalgies et un titre élevé de FAN mouchetés dirigés contre l'U1-RNP. Avec le temps, certains patients évoluent vers une connectivite définie : lupus, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde ou dermatomyosite.

3. GROSSESSE

Le risque de poussée lupique maternelle est important si la maladie est évolutive au début de la grossesse ou s'il existe une néphropathie. À l'inverse, la grossesse est autorisée si le lupus est en rémission depuis plus de 6 mois, avec une fonction rénale normale ou peu altérée.

Les risques pour le fœtus sont divers. La présence d'aPL chez la mère expose au risque d'avortements itératifs ou de mort fœtale.

Le lupus néonatal (bloc auriculo-ventriculaire complet, éruption cutanée néonatale transitoire) est lié à la présence maternelle d'anticorps anti-Ro/SSA.

Enfin, les risques de prématurité, de retard de croissance et de mortinatalité sont accrus chez les enfants de mère lupique.

4. LUPUS INDUITS

Ils sont secondaires à l'administration prolongée de certains médicaments, essentiellement isoniazide, phénothiazines, quinidine, certains anti-convulsivants, ß-bloqueurs, minocycline, interféron α et anti-TNF.

Les œstro-progestatifs sont souvent responsables de poussées lupiques et/ou de thromboses.

Les lupus induits associent des signes généraux d'importance variable et des manifestations rhumatologiques, pleuropulmonaires et/ou péricardiques. Les atteintes cutanées, rénales et neurologiques sont rares, de même que la pré-

sence d'anticorps anti-ADN natif ou d'une hypocomplémentémie. L'arrêt du médicament inducteur fait généralement régresser les manifestations cliniques en quelques semaines, la rétrocession des anomalies biologiques étant plus lente.

D. Diagnostic

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. La présence d'au moins 4 des 11 critères proposés par le Collège des rhumatologues américains permet le diagnostic de LES avec une sensibilité et une spécificité de 96 % (**tableau 1**).

Toutefois, ces critères ne doivent pas être utilisés dans un but diagnostique à l'échelon individuel. Plusieurs critères de classification du LES peuvent être observés dans un SAPL réellement primaire.

Tableau 1. Critères de « classification » du LES.

1. Rash malaire
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations orales ou nasopharyngées
5. Arthrite non érosive touchant au moins 2 articulations périphériques
6. Pleurésie ou péricardite
7. Protéinurie > 0,5 g/jour ou cylindrurie
8. Convulsions ou psychose
9. • anémie hémolytique • leucopénie < 4 000/µl constatée à 2 reprises • lymphopénie < 1 500/µl constatée à 2 reprises • thrombopénie < 100 000/µl en l'absence de drogues cytopéniantes
10. • anticorps anti-ADN natif • anticorps anti-Sm • sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois, ou anticoagulant circulant de type lupique ou anticorps anti-cardiolipine (IgG ou IgM)
11. Titre anormal de facteurs antinucléaires en l'absence de drogues inductrices.

IV. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

Le LES évolue par **poussées entrecoupées de périodes de rémission**. On oppose des formes bénignes ambulatoires, principalement cutanéo-articulaires et des formes viscérales graves.

L'activité de la maladie s'atténue après la ménopause.

La surveillance biologique comporte des examens usuels dont la recherche régulière d'une protéinurie et le dosage répété des anticorps anti-ADN et du com-

plément (CH 50, C3, C4). La réapparition d'anomalies immunologiques après une période de normalisation fait statistiquement craindre une exacerbation clinique.

Le pronostic du LES s'est considérablement amélioré, le taux de survie à 10 ans étant d'environ 93 %. La maladie est plus sévère en cas de début pédiatrique, chez les sujets à peau noire et dans le sexe masculin. La mortalité résulte soit du LES ou d'un SAPL associé, soit de complications favorisées par le traitement : infections notamment opportunistes, athérosclérose accélérée et néoplasies.

V. TRAITEMENT

A. Principes du traitement

1. RÈGLES GÉNÉRALES

En l'absence de traitement éradicateur, la prise en charge se fixe plusieurs objectifs :

- à court terme : assurer le confort quotidien, préserver les fonctions vitales dans les poussées graves ;
- à moyen terme : s'opposer à l'évolution prévisible des atteintes viscérales, prévenir les poussées, empêcher les récidives thrombotiques, préserver l'insertion socioprofessionnelle ;
- à long terme : limiter les séquelles du LES et les effets délétères des traitements.

Les malades doivent être informés et rassurés.

L'éducation souligne les risques de l'arrêt intempestif du traitement, la nocivité du tabac et la nécessité d'une photoprotection efficace (écran solaire d'indice élevé).

L'emploi d'une contraception adaptée (sans œstrogènes) doit être évoqué dès la première consultation.

2. PRINCIPALES MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES

- L'intensité de la thérapeutique est adaptée à la gravité de la maladie :
  - certains lupus quiescents ne justifient qu'une simple surveillance ;
  - le traitement des formes mineures cutanéo-articulaires repose sur l'**aspirine**, les autres **AINS** et les **anti-malariques de synthèse**.
- Les principaux effets secondaires des AINS sont digestifs, cutanés, neurosensoriels et rénaux (baisse réversible de la filtration glomérulaire).
- L'**hydroxychloroquine** (PLAQUENIL®) est employée à la dose de 400 mg/j si la fonction rénale est normale. Le mode d'action des antimalariques est mal connu, mais leur efficacité au long cours sur l'activité du LES est bien démontrée. Une surveillance ophtalmologique dès l'instauration du traitement puis annuelle (vision des couleurs, échelle d'Amsler, électrorétinogramme éventuel fonction de l'examen ophtal-

mologique) à la recherche d'une éventuelle toxicité rétinienne qui imposera son arrêt est indispensable. Les autres effets secondaires sont rares (neuromyopathie, agranulocytose, bloc auriculo-ventriculaire).

- Une faible **corticothérapie** complémentaire est souvent nécessaire dans les lupus articulaires. À l'inverse, une atteinte cutanée résistante aux antimalariques n'est pas une indication à la corticothérapie générale, mais justifie une thérapeutique dédiée, notamment par le thalidomide.

  Le traitement des formes viscérales repose sur la corticothérapie.

  Dans les poussées graves, elle est débutée par la perfusion de méthylprednisolone (SOLUMEDROL® 15 mg/kg) par voie veineuse en 90 mn après contrôle de la kaliémie et de l'ECG. Ces « bolus » sont délivrés pendant 3 jours consécutifs, puis relayés par une corticothérapie orale.

  La prednisone (CORTANCYL®) est le corticoïde de référence. La posologie initiale est de 1 mg/kg/j dans les formes graves (glomérulonéphrite proliférative diffuse, thrombopénie, anémie hémolytique) et de 0,5 mg/kg/j dans les sérites. Initialement, la corticothérapie est fragmentée en 2 prises quotidiennes.

  Les mesures d'accompagnement visent à prévenir certains effets secondaires. Une diététique excluant le sodium et restreignant les apports glucidiques et caloriques est couplée à un strict contrôle des paramètres tensionnels, glucidiques et lipidiques. Une supplémentation potassique est associée aux fortes doses de corticoïdes. L'utilisation **raisonnée** des anti-H2 et des inhibiteurs de la pompe à protons a réduit les complications digestives. L'ostéoporose est atténuée par l'adjonction de vitamine D, de calcium et de bisphosphonates. Les risques infectieux étant majorés par la corticothérapie, le dépistage et le traitement des foyers bactériens latents sont systématiques, ainsi que la prophylaxie d'une éventuelle anguillulose si le contexte le justifie.

  La posologie d'attaque est prescrite pour une durée de 3 à 6 semaines. La régression, progressive, se fait par diminution de 10 % de la dose antérieure tous les 10 à 15 jours. Une corticothérapie d'entretien (0,10 à 0,20 mg/kg/j) est souvent maintenue plusieurs années, en association avec l'hydroxychloroquine.

  Le sevrage éventuel doit prendre en compte le risque potentiel d'insuffisance surrénale.

- L'emploi des traitements **immunosuppresseurs** est limité aux formes viscérales graves ou cortico-dépendantes en raison de leurs risques (hypoplasie médullaire et infections à court terme, stérilité et oncogenèse possibles à long terme).

  Divers agents sont utilisés : cyclophosphamide (ENDOXAN®) 2 mg/kg/j per os ou surtout 0,5 à 0,8 g/m^2 par voie IV discontinue, azathioprine (IMUREL®) 2 à 3 mg/kg/j per os, mycophénolate mofétil (CELLCEPT®) 20 à 40 mg/kg/j per os.

La prévention des cystopathies induites par le cyclophosphamide repose sur l'hyperhydratation parentérale parfois associée à l'administration de mesna (UROMITEXAN®).

Dans le traitement des glomérulonéphrites prolifératives, l'adjonction d'un immunosuppresseur à la corticothérapie améliore le pronostic rénal. Le schéma traditionnel (perfusion mensuelle de cyclophosphamide pendant 6 mois puis trimestrielle pendant 2 ans) tend à être remplacé par d'autres protocoles relayant rapidement le cyclophosphamide par l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil, voire n'utilisant que ce dernier. La durée de l'immunosuppression varie de un à deux ans.

- Enfin, le **méthotrexate** est employé dans certaines formes articulaires résistantes.

B. Cas particuliers

1. THROMBOPÉNIE PÉRIPHÉRIQUE

Les thrombopénies sévères corticorésistantes sont traitées par hydroxychloroquine, danazol ou dapsone, mais surtout splénectomie précédée d'une vaccination anti-pneumococcique. Les perfusions de fortes doses d'immunoglobulines sont utiles dans les situations d'urgence, mais leur effet est transitoire.

2. SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES

Le traitement du SAPL est abordé dans le chapitre 6.

3. GROSSESSE

Les risques de poussée lupique gravidique justifient pour certains l'introduction systématique d'une faible corticothérapie ou sa majoration préventive. Aujourd'hui, l'hydroxychloroquine est généralement poursuivie. La surveillance multidisciplinaire porte notamment sur la pression artérielle, les données échographiques et vélocimétriques, et les contrôles biologiques répétés (en particulier créatininémie, protéinurie, uricémie, transaminases, plaquettes, glycémie, anticorps anti-ADN et dosages du complément prenant en compte son élévation gravidique physiologique).

4. CONTRACEPTION

La grossesse devant être programmée, une contraception efficace est indispensable. Les œstro-progestatifs sont formellement contre-indiqués. Une corticothérapie fait souvent récuser le stérilet en raison du risque infectieux et d'une efficacité peut-être amoindrie. La contraception repose donc essentiellement sur les micropilules progestatives, l'acétate de chlormadinone (LUTERAN®) ou l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR®).

CHAPITRE 6 ➤ SYNDROME DES ANTICORPS ANTI-PHOSPHOLIPIDES

Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire Question 117

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Diagnostiquer un syndrome des antiphospholipides.

Les phospholipides, constituants normaux des membranes cellulaires et mitochondriales, forment une famille de molécules possédant en commun un squelette glycérophosphate, deux chaînes d'acide gras et une tête de nature variable. La cardiolipine, isolée du cœur de bœuf, est le principal phospholipide anionique.

Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) dont les critères sont indiqués dans le **tableau 1**, est individualisé depuis 20 ans comme ***l'association de manifestations thrombotiques ou d'avortements répétés avec la présence durable d'anticorps antiphospholipides (aPL) : anticoagulant de type lupique (Lupus Anticoagulant ou LA) et/ou anticorps anticardiolipine (aCL).***

Initialement considéré comme un sous-groupe totalement inclus au sein du lupus érythémateux systémique (LES), le SAPL est en fait souvent rencontré en dehors de tout cadre pathologique défini : il s'agit alors du syndrome « primaire » des antiphospholipides (SAPL primaire). Cette affection peut se rencontrer à tout âge, mais survient essentiellement chez l'adulte jeune, avec une prépondérance féminine moins marquée que celle du LES. La cible moléculaire réelle des aPL est constituée par des protéines qui sont associées aux phospholipides, principalement la ß2 glycoprotéine I (ß2GPI).

I. PHYSIOPATHOLOGIE

Divers modèles murins ont permis de démontrer le pouvoir pathogène des aPL (résorptions fœtales, thromboses) dans des expériences de transfert passif d'aPL ou d'immunisation active soit via le réseau idiotypique soit par injection de ß2GPI hétérologue. Cette molécule est constituée de 5 domaines, le site reconnu par les anti-ß2GPI étant distinct du site responsable de sa liaison aux phospholipides.

L'existence d'un état prothrombotique, bien établie, résulte de l'interaction simultanée de 3 types de partenaires :

- les éléments circulants (plaquettes activées et monocytes) ;
- les cellules endothéliales dont l'activation par les aPL conduit à l'expression de molécules d'adhésion ;

– et le système complexe des protéines anticoagulantes dont la ß2GPI et l'annexine V placentaire.

L'importance du complément a été récemment établie. Les principales hypothèses évoquent un déséquilibre dans la production de tromboxane A2 et de prostacycline, la libération accrue de facteur tissulaire par les monocytes, l'activité des aPL contre l'inhibiteur du facteur tissulaire, l'agression des cellules endothéliales par un stress oxydant ou l'interférence des aPL avec la protéine C activée et la thrombomoduline. Une redistribution des phospholipides membranaires secondaire à l'activation des cellules ou à leur apoptose permet l'exposition de phospholipides anioniques sur lesquels vient se fixer la ß2-GPI.

L'étiologie du SAPL demeure actuellement mystérieuse. L'existence d'une susceptibilité génétique est établie par les formes familiales, mais ses bases multigéniques sont mal cernées. L'intervention de facteurs d'environnement, notamment viraux, est probable.

II. DÉTECTION DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

Les aPL sont détectés par deux techniques différentes dont les résultats sont parfois discordants : des méthodes de coagulation qui dépistent in vitro leur activité fonctionnelle (LA), et des tests sérologiques ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) faisant appel à leur spécificité antigénique.

A. Les tests de coagulation comportent plusieurs étapes (tableau 1)

La présence d'un LA est **suspectée** sur l'allongement d'un temps de coagulation phospholipide-dépendant, généralement le TCA (temps de céphaline activée). À ce stade l'allongement peut résulter soit d'un déficit en facteur(s) de coagulation soit d'un anticorps inhibiteur.

La présence de l'inhibiteur est **démontrée** par l'étude du mélange des plasmas (malade + témoin) dont le temps de coagulation demeure allongé quand un inhibiteur est présent. Parfois, le LA n'est pas détecté par le TCA, c'est pourquoi il est nécessaire d'utiliser au minimum deux tests de dépistage, le second étant généralement le TTD (temps de thromboplastine diluée) ou le dRVVT (*dilute Russell viper venom time*).

Enfin la présence d'un LA doit être **confirmée** par un test de neutralisation qui corrige le temps de coagulation en ajoutant un excès de phospholipides. La recherche du LA est réalisable chez les malades traités par antivitamine K mais est impossible lors d'une héparinothérapie.

B. Les tests immunologiques aCL, de type ELISA,

Ils utilisent des plaques recouvertes de cardiolipine. Le résultat est fourni sous forme quantitative, en unités GPL pour les anticorps de classe IgG, MPL pour ceux de classe IgM. L'absence de standardisation satisfaisante rend impossible la fixation d'une valeur-seuil universelle.

Seuls les résultats moyennement ou fortement positifs sont pris en compte (tableau 1). Au cours du SAPL, 5 à 10 % des malades ne sont positifs que pour le seul isotype IgM.

Certains patients ou sujets sains présentent parfois une ***positivité dissociée des réactions syphilitiques :*** VDRL [*Veneral Disease Research Laboratory*] positif, TPHA négatif, car la cardiolipine est l'un des réactifs utilisés dans le test VDRL. Cette positivité dissociée, équivalente du classique « faux Bordet-Wassermann », doit faire pratiquer une recherche de LA et d'aCL.

Des anticorps directement dirigés contre la ß2GPI peuvent être mis en évidence par des méthodes ELISA utilisant comme substrat la ß2GPI humaine. Ces tests, dont la standardisation demeure médiocre, n'ont pas été inclus dans les critères du SAPL (**tableau 1**).

Dans tous les cas, la positivité des résultats doit être confirmée à distance pour retenir le diagnostic de SAPL.

Tableau 1. Critères de classification du SAPL défini.

CRITÈRES CLINIQUES
1. THROMBOSE(S) (artérielle, veineuse, ou microvasculaire)
Au moins un épisode clinique dans tout tissu ou organe, confirmé (sauf pour thrombose veineuse superficielle) par l'imagerie, le Doppler ou l'histologie (sans inflammation pariétale significative).
2. MORBIDITÉ GRAVIDIQUE
Au moins une mort fœtale (dès 10 semaines d'aménorrhée) inexpliquée par ailleurs, sans anomalies morphologiques fœtales décelables par échographie ou examen direct OU Au moins une naissance prématurée (≤ 34 semaines d'aménorrhée) d'un nouveau-né normal morphologiquement, liée à une (pré)-éclampsie ou une insuffisance placentaire sévère(s) OU Au moins 3 avortements (< 10 semaines d'aménorrhée) spontanés consécutifs inexpliqués non liés à une anomalie maternelle anatomique ou hormonale, ou chromosomique parentale
CRITÈRES BIOLOGIQUES (avec confirmation au delà de 6 semaines)
1. Anticorps anticardiolipine IgG et/ou M, à titre moyen ou élevé, par un test ELISA standardisé pour la recherche d'anticorps anticardiolipine dépendants de la ß2-GP I
2. Lupus anticoagulant dépisté dans le plasma selon les recommandations de l'*International Society on Thrombosis and Hemostasis* : – allongement d'un temps de coagulation dépendant des phospholipides par un test de dépistage : TCA, TCK, dRVVT, TTD, temps de textarine, – absence de correction du test de dépistage par mélange avec un plasma normal déplété en plaquettes, – correction totale ou partielle du test de dépistage par adjonction d'un excès de phospholipides, – exclusion d'autres coagulopathies, telles que héparinothérapie ou inhibiteur du facteur VIII.
Le SAPL est « défini » s'il existe au moins un critère clinique et un critère biologique

Tableau 2. Circonstances associées à la présence d'aPL.

• Sujets indemnes de manifestations cliniques
(LA et/ou sérologie syphilitique dissociée de découverte fortuite)
• Maladies auto-immunes et affections voisines
– SAPL primaire, syndrome apparenté au lupus (« *Lupus-like disease* »)
– Connectivites : LES, lupus incomplet, lupus cutané chronique Connectives mixtes/indifférenciées Polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren Sclérodermie systémique, myosites, polychondrite
– Vascularites « primitives »
– Autres : Thrombopénie chronique auto-immune Thyroïdites auto-immunes Myasthénie, sclérose en plaques Diabète insulino-dépendant
• Affections malignes
– Tumeurs solides
– Hématologiques : Syndromes myéloproliferatifs, leucémies Lymphomes et gammapathies monoclonales
• Prise de médicaments ou toxiques
Procaïnamide, hydralazine, ß-bloqueurs, quinine, quinidine Phénothiazines, hydantoïnes, éthosuximide, chlorothiazide Interféron alpha (fortes doses) Anti-TNF alpha Intoxication éthylique
• Maladies infectieuses, notamment :
Syphilis, maladie de Lyme, tuberculose Endocardite infectieuse Infections par VIH, virus des hépatites A/B/C, parvovirus B19 Cytomégalovirus, virus Epstein-Barr, VZV, adénovirus Paludisme, lèpre
• Divers
Spondylarthropathies Rhumatisme articulaire aigu Maladies inflammatoires intestinales Sarcoïdose Syndrome de Guillain-Barré Insuffisance rénale terminale Cirrhose hépatique, insuffisance hépatocellulaire aiguë Athérosclérose accélérée

III. CIRCONSTANCES ASSOCIÉES À LA PRÉSENCE D'APL (TABLEAU 2)

Elles sont très nombreuses. Les aPL sont parfois mis en évidence fortuitement chez des sujets apparemment sains à l'occasion par exemple d'une grossesse (VDRL positif dissocié) ou du bilan d'hémostase préalable à un geste chirurgical (LA) ; leur confirmation impose de vérifier la négativité des sérologies du VIH et du VHC. L'administration prolongée de certains médicaments connus comme inducteurs de LES s'accompagne parfois de la production d'aPL rarement thrombogènes.

De nombreuses affections non auto-immunes comportent une prévalence accrue d'aPL. Il s'agit alors généralement d'aCL, la présence d'un LA étant peu fréquente et celle d'anti-ß2GPI exceptionnelle.

Les anti-ß2GPI sont donc utiles pour distinguer les aPL pathogènes des aPL « épiphénomènes » présents au cours d'affections confondantes. Celles-ci ne sont guère thrombogènes, à l'exception notable des cancers solides et des hémopathies myéloïdes, mais l'association statistique entre thromboses et aPL, élément fondateur du concept de SAPL, n'y est pas démontrée.

Finalement, le SAPL survient essentiellement soit dans le cadre du SAPL primaire, soit en association avec un LES ou une affection apparentée.

IV. MANIFESTATIONS VASCULAIRES DU SAPL

A. Manifestations thrombotiques

Les thromboses dominent la symptomatologie. Elles surviennent sur une paroi vasculaire indemne d'inflammation préalable, ce qui distingue nettement le SAPL des vascularites systémiques. ***Tous les vaisseaux peuvent être concernés*** : artères, artérioles, capillaires et/ou veines.

L'évolution spontanée est marquée par un risque très élevé de récidives.

- **Les thromboses veineuses** sont les plus fréquentes. L'atteinte des veines profondes des membres inférieurs est certes dominante, mais toutes les localisations sont possibles : membres supérieurs, veine cave supérieure ou inférieure, veines rénales, mésentériques, sus-hépatiques et porte, veines pulmonaires, rétiniennes, sinus duraux cérébraux et veines superficielles. Ces thromboses veineuses sont volontiers emboligènes.
- **Les thromboses artérielles** peuvent également concerner tous les territoires, mais les atteintes neurologiques sont au premier plan, avant celles des artères des membres et des autres artères viscérales, source d'infarctus qui peuvent tous révéler le SAPL : artères coronaires, rénales, mésentériques, hépatique, splénique, rétiniennes...

- **Les atteintes microvasculaires** sont identifiées par les prélèvements histologiques cutanés ou rénaux, mais tous les organes peuvent être concernés.

B. Autres manifestations

Quelques manifestations méritent une mention particulière :

1. Les **atteintes neurologiques** sont dominées par les accidents ischémiques artériels transitoires ou constitués, souvent répétitifs et conduisant parfois à une tableau démentiel irréversible. Leur topographie est variable, plus souvent carotidienne que vertébro-basilaire. Ils sont attribués à une thrombose in situ ou à une embolie d'origine cardiaque. Ces accidents surviennent chez des adultes jeunes voire des enfants. D'autres manifestations neurologiques résultent probablement d'un mécanisme non thrombotique : convulsions, chorée, atteinte médullaires.
2. Les **atteintes cardiaques** sont fréquentes, que le SAPL soit primaire ou associé à un LES. Elles sont dominées par les valvulopathies à type d'épaississement valvulaire ou plus rarement de végétation(s), dont la traduction clinique est inconstante (insuffisance mitrale ou aortique en règle) mais dont la fréquence est démontrée par la pratique systématique de l'échocardiographie. Ces valvulopathies exposent à diverses complications : embolies artérielles notamment cérébrales, dégradation hémodynamique tardive et greffe oslérienne. À l'exception des infarctus myocardique du sujet jeune, les autres manifestations cardiaques sont plus rares : myocardiopathie secondaire à des microthromboses distales, thromboses intracavitaires, cœur pulmonaire chronique post-embolique.
3. Les **atteintes dermatologiques**, parfois révélatrices, sont dominées par le livedo racemosa dont l'association avec des manifestations ischémiques cérébrales définit le syndrome de Sneddon au cours duquel la prévalence des aPL est proche de 40 %. Les autres atteintes sont diverses : phlébites superficielles, ulcérations, nécroses distales et purpura nécrotique attribué par l'étude histologique à un processus primitivement thrombotique.
4. Les **atteintes néphrologiques** résultent de thromboses de sièges divers, surtout artérioles et capillaires glomérulaires. Le SAPL est donc l'une des causes de microangiopathie thrombotique. Ces atteintes peuvent retentir sur la fonction rénale à court ou moyen terme.
5. D'**autres atteintes** seront simplement mentionnées : manifestations hépato-biliaires et pancréatiques, perforations digestives ischémiques, nécrose hémorragique des surrénales secondaire à une thrombose des veines surrénaliennes et occlusions vasculaires rétiniennes.

C. Manifestations obstétricales du SAPL (tableau 1)

Elles sont dominées par les ***avortements spontanés récidivants***, qui sont liés à un SAPL dans 20 % des cas environ. La survenue d'un avortement précoce (avant 10 semaines d'aménorrhée) compliquant 15 % des grossesses dans la population générale, *le diagnostic de SAPL exige 3 avortements précoces spontanés consécutifs, alors qu'une seule mort fœtale (dès 10 semaines d'aménorrhée) est suffisante du fait de la rareté de cet événement.* Les accidents tardifs sont liés à la survenue d'infarctus placentaires, mais les avortements précoces semblent résulter d'un défaut d'implantation. En outre, les risques thrombotiques maternels sont particulièrement accrus en fin de grossesse et dans le post-partum.

D. Manifestations hématologiques

La thrombopénie est statistiquement associée à la présence d'aPL au cours du LES. Le SAPL primaire comporte fréquemment une thrombopénie périphérique généralement modérée, durable, fluctuante et surtout latente : les accidents thrombotiques sont ici plus fréquents que les hémorragies, même chez les malades traités par anticoagulants.

Cette thrombopénie est liée à la présence d'anticorps dirigés contre les glycoprotéines plaquettaires.

L'anémie hémolytique auto-immune, également associée à la présence d'aPL au cours du LES, est rare dans le SAPL primaire.

V. SOUS-GROUPES CLINIQUES DE SAPL

Deux sous-groupes cliniques distincts sont caractérisés par la nature des vaisseaux atteints : certains malades ne développent que des thromboses veineuses ou des embolies pulmonaires spontanément récidivantes, alors que d'autres présentent exclusivement des manifestations artérielles ou microvasculaires plus sévères associant ischémie cérébrale, comitialité, livedo, valvulopathie cardiaque et néphropathie. Toutefois, 15 % des malades combinent épisodes artériels et veineux.

Le SAPL catastrophique est caractérisé non seulement par la survenue simultanée des thromboses et par leur diffusion, mais aussi par leur prédominance pour la microcirculation. En quelques jours ou semaines le malade est conduit en réanimation par une défaillance polyviscérale associant : atteinte rénale responsable d'une HTA souvent maligne, encéphalopathie, myocardiopathie, détresse cardio-respiratoire et diverses manifestations digestives ou cutanées. La mortalité à court terme est de 50 %. Le diagnostic différentiel fait discuter divers cadres : autres microangiopathies thrombotiques et syndrome thrombopénie/thromboses multiples induites par l'héparine.

VI. ÉPIDÉMIOLOGIE

Au cours du LES, la prévalence du LA est d'environ 15 à 30 % et celle des aCL de 25 à 45 %. Un SAPL est observé chez 30 % des malades si le recul est suffisant. Dans la population générale, la prévalence des aPL est inférieure à 3 %, tant pour le LA que pour les aCL.

Les études transversales mais surtout prospectives ont montré que la présence d'aPL (surtout du LA) est prédictive de la survenue d'un premier accident veineux ou artériel, tant au cours du LES que dans la population générale. Elle est également associée à un risque accru de récidives. Les aPL viennent donc progressivement compléter la liste des classiques facteurs de risque vasculaire.

VII. QUAND DEMANDER UNE RECHERCHE D'APL ?

Devant un premier épisode thrombotique, le jeune âge du patient est crucial.

L'existence de causes « évidentes » de thrombose, telles que la grossesse ou l'association tabac + contraception œstro-progestative, ne doit pas dispenser de la recherche d'aPL.

Cette recherche est impérative devant une manifestation vasculaire concernant un territoire veineux « atypique », récidivante – *a fortiori* si les territoires artériels et veineux sont concernés –, et/ou en présence d'antécédents personnels ou familiaux d'affection dysimmunitaire.

Par ailleurs, la recherche d'aPL est justifiée chez tout malade atteint de LES, mais elle est inutile devant un rhumatisme inflammatoire débutant ou une fièvre inexpliquée.

Les examens de première ligne doivent comporter simultanément une recherche de LA et un dosage d'aCL. La recherche d'AC anti-ß2GPI n'intervient que dans une second temps, pour aider parfois à la distinction entre aPL auto-immuns et aPL épiphénomènes.

VIII. CRITÈRES – DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les critères du SAPL figurent dans le **tableau 1**.

Affirmer le caractère primaire d'un SAPL est parfois délicat car plusieurs « critères de classification » du LES (**cf. chapitre 5**, p. 63) peuvent être observés dans un SAPL réellement primaire. Le terme de syndrome apparenté au lupus (« *Lupus-like disease* ») est alors employé par certains.

En outre, diverses manifestations (fièvre durable, perte de poids importante en l'absence d'insuffisance surrénalienne, splénomégalie, adénopathies, anémie inflammatoire) doivent être considérées comme suspectes en l'absence de LES associé et/ou chez un malade âgé de plus de 50 ans ; elles imposent de rechercher une affection sous-jacente, notamment néoplasie, hémopathie ou infection chronique.

IX. TRAITEMENT

Le traitement du SAPL n'est que partiellement codifié. Aucune méthode ne permettant actuellement de faire disparaître durablement les aPL, la thérapeutique se résume au choix des modalités du traitement anti-thrombotique.

- Le traitement curatif des thromboses à la phase initiale repose sur l'héparine. Une surveillance stricte des plaquettes est indispensable.
- Qu'il existe ou non un LES associé, la prévention secondaire des manifestations thrombo-emboliques est assurée par un traitement antivitamine K (AVK) durable. Le niveau d'anticoagulation visé est discuté. Schématiquement, un INR de 2,5 semble suffisant après un accident thrombotique veineux. La durée du traitement reste débattue, son caractère indéfini étant discutable après un premier épisode veineux mineur, surtout si un facteur déclenchant associé (grossesse, post-partum, immobilisation post-opératoire, association tabac + contraception par œstro-progestatifs) est retrouvé. En revanche, une anticoagulation forte (INR entre 3 et 3,5) et probablement indéfinie est indiquée après un épisode artériel. Les risques hémorragiques n'étant pas négligeables, le diagnostic biologique doit reposer sur des bases indiscutables. L'information des malades, la prise en charge des autres facteurs de risque vasculaire et le choix d'une contraception adaptée excluant les œstro-progestatifs revêtent une importance primordiale. Quand une grossesse survient, les AVK doivent être remplacés par une association HBPM à dose efficace + aspirine, le relais étant effectué précocement en raison du risque tératogène lié aux AVK.
- L'aspirine est généralement proposée pour la prévention primaire des thromboses devant un aPL asymptomatique durable découvert soit fortuitement chez un sujet sain, soit dans l'évaluation d'une malade atteinte de LES.
- **Prévention des complications obstétricales** : une consultation spécialisée pré-conceptionnelle permet de dépister les rares contre-indications (insuffisance rénale, HTA sévère, valvulopathie mal tolérée), de préciser les indications thérapeutiques et d'informer le couple sur les risques gravidiques.

Schématiquement, l'aspirine est toujours employée (100 mg/j). Dans certains cas, elle peut constituer le seul traitement : absence d'antécédents thrombotiques, faible titre d'aCL (rendant le diagnostic incertain), enfin première grossesse chez une femme porteuse d'un LA asymptomatique découvert fortuitement. En France, l'aspirine est cessée à la fin du huitième mois pour permettre l'analgésie péridurale ; une héparinothérapie est alors instaurée. L'association aspirine + héparine sous-cutanée est instituée en première intention dès le début de la grossesse dans tous les autres cas, notamment en cas d'antécédent d'avortements précoces ou de mort fœtale. Le choix de la dose d'héparine demeure empirique, une anticoagulation efficace n'étant probablement pas requise en l'absence d'antécédents thrombotiques.

Le traitement du LES vient compléter celui du SAPL quand les deux affections sont associées.

Une surveillance multidisciplinaire est indispensable ; les contrôles cliniques (poids, pression artérielle), biologiques (notamment plaquettes, uricémie, transaminases, créatininémie, protéinurie) et par imageries (écho-Doppler obstétrical) sont fréquemment répétés, notamment en fin de grossesse. Le lieu choisi pour l'accouchement doit disposer d'une infrastructure adaptée, notamment en raison du risque de prématurité. Cette prise en charge permet d'obtenir environ 80 % de succès.

Une anticoagulation préventive doit être maintenue pendant le post-partum.

CHAPITRE 7 ➤ MALADIE DE HORTON ET PSEUDO-POLYARTHRITE RHIZOMÉLIQUE

Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire Question 119

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Diagnostiquer une maladie de Horton et une pseudo-polyarthrite rhizomélique.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

I. DIAGNOSTIQUER UNE MALADIE DE HORTON ET UNE PSEUDO-POLYARTHRITE RHIZOMÉLIQUE

La maladie de Horton (MH) est la plus fréquente des vascularites. Elle peut toucher toutes les artères de grand et de moyen calibre, mais l'atteinte des branches du système carotidien externe est la plus fréquente et explique la majorité des symptômes.

La MH est associée dans 40 % des cas environ à la pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR). Par contre, les PPR isolées cliniquement ne sont associées à une MH objectivée par une biopsie d'artère temporale positive que dans 5 % des cas environ.

A. Population touchée

La MH comme la PPR touchent avant tout les patients âgés de plus de 50 ans, et les femmes dans 70 % des cas. La MH et la PPR sont exceptionnelles avant 50 ans, et la survenue de symptômes évocateurs avant 50 ans doit faire envisager les diagnostics différentiels.

La moyenne d'âge des patients est de 75 ans, et le risque de la maladie augmente progressivement avec l'âge.

On peut estimer que l'incidence se situe entre 6 et 20/100 000/an, fonction des années et des pays où ont été réalisées les études d'incidence. À titre de comparaison, l'incidence des leucémies aiguës ou des cancers du pancréas est de l'ordre de 9/100 000/an, celle des cancers du poumon de 60/100 000/an ; la maladie de Horton et/ou la PPR sont donc des maladies d'incidence moyenne, dix à trente fois plus fréquentes que les vascularites de type maladie de Wegener ou périartérite noueuse.

La maladie de Horton survient plus facilement sur un terrain athéromateux ou artério-scléreux pré-existant. Elle semble avoir une distribution épidémique, et certains arguments épidémiologiques plaident pour un ou des facteurs de risque infectieux, *ceci n'étant cependant pas confirmé pour l'instant.* Par contre, 40 %

des patients, versus 20 % des témoins, sont HLA-DR4 et ceci a été confirmé par de nombreuses études dans des pays différents.

B. Diagnostic clinique

1. SYMPTÔMES DE LA MH EN RELATION AVEC LE SYSTÈME CAROTIDIEN EXTERNE

1. ***Les céphalées*** sont le symptôme le plus fréquent (85 % des patients). Elles traduisent l'atteinte de l'artère temporale superficielle, vascularisant le cuir chevelu en temporal, mais aussi les parties latérales et hautes du front. Les douleurs sont souvent décrites comme intolérables, et beaucoup de patients peuvent *les dater* à l'interrogatoire : certains le peuvent au jour près, la plupart à la semaine ou au mois près. Cette notion de début relativement précis est un argument fort pour une origine somatique des céphalées, qui souvent s'étendent à l'ensemble du cuir chevelu (atteinte des ramifications de l'artère occipitale postérieure et de l'artère auriculaire postérieure, naissant en arrière du pavillon de l'oreille). Certains patients rapportent l'exacerbation de la douleur lors du passage du peigne ou de la main dans les cheveux *(signe du peigne pratiquement pathognomonique de la maladie).*
2. Le deuxième symptôme le plus fréquent est représenté par la ***claudication de la mâchoire*** (40 % des patients). La douleur, à type de crampe, survient dans les muscles masseters à la mastication, et oblige le patient à cesser de mâcher pendant quelques minutes, avant de pouvoir recommencer. Il faut la rechercher à l'interrogatoire, car les patients sont souvent obnubilés par les céphalées. La claudication de la mâchoire traduit l'atteinte de l'artère massétérine, naissant de la carotide externe avant son passage devant le pavillon de l'oreille.
3. Les autres symptômes en rapport avec une atteinte des branches de la carotide externe sont beaucoup plus rares : *impression cartonnée ou œdème de la face* (1 % des patients) du fait de l'atteinte de l'artère faciale, vascularisant les téguments de la face ; *douleur à type de brûlure, voire nécrose, de l'extrémité de la langue*, par atteinte de l'artère linguale (cas historiques) (les deux tiers postérieurs de la langue sont vascularisés à partir du système carotidien interne) ; *ulcérations endobuccales* ; *nécrose cutanée du scalp*, par ischémie du territoire de l'artère temporale superficielle, occipitale postérieure, ou auriculaire postérieure.

2. SYMPTÔMES DE LA MH EN RELATION AVEC L'ATTEINTE DU SYSTÈME CAROTIDIEN INTERNE

La complication la plus redoutable de la MH est la ***cécité brutale***, le plus souvent monoculaire : selon les séries, elle atteint 10 à 20 % des patients. Elle procède de l'obstruction de l'artère centrale de la rétine ou des artères ciliées aux-

quelles elle donne naissance. Il s'agit dans 90 % des cas ***d'une névrite optique ischémique aiguë (NOIA)***, et dans 10 % des cas d'une ischémie de la rétine. Lorsqu'elle est complète, la cécité est ***irréversible***. Elle survient dans l'immense majorité des cas au moment du diagnostic, ou immédiatement après. Les cécités en cours d'évolution sous traitement sont rarissimes.

La cécité peut être précédée de signes fugaces, qu'il faut rechercher à l'interrogatoire : ***phosphènes*** (points lumineux passagers, pouvant durer quelques minutes seulement parfois), ***vision double***, ***vision floue***, ***voile noir*** passager sur un hémi-champ visuel ou un quadrant.

La MH peut aussi être à l'origine d'accidents vasculaires cérébraux dans les territoires de la carotide interne principalement, mais la preuve étiologique chez ces patients âgées en est difficile à porter.

3. AUTRES LOCALISATIONS ARTÉRIELLES DE LA MH

10 % des patients atteints de MH sont susceptibles de développer, dans les 10 années suivant le diagnostic, un *anévrisme de l'aorte principalement thoracique* avec lésions anatomo-pathologiques typiques. Cet anévrisme peut survenir alors même que le syndrome inflammatoire et la maladie semblent être parfaitement bien contrôlés, parfois depuis plusieurs années, et que le patient n'est plus sous corticoïdes. Une douleur thoracique chez un patient même considéré comme guéri doit faire évoquer le diagnostic. L'anévrisme de la racine de l'aorte peut s'accompagner d'une insuffisance aortique, qu'il faudra rechercher par l'auscultation à chaque consultation.

La MH peut provoquer des **sténoses longues, régulières et effilées** (dites en « queue de radis ») au niveau des **artères sous-clavières et axillaires** (anomalie très évocatrice du diagnostic chez une personne âgée avec syndrome inflammatoire). Quelques cas de coronarite à cellules géantes, d'infarctus mésentérique à cellules géantes, voire d'artérite des membres inférieurs à cellules géantes ont été prouvés chez des patients à biopsie d'artère temporale positive.

Les progrès de l'imagerie amène parfois à faire le diagnostic lors de la découverte au scanner thoracique ou abdominal d'un épaississement circonférentiel de l'aorte (aortite) ou des troncs supra-aortiques.

4. SIGNES GÉNÉRAUX

Des signes généraux sont presque constamment associés telles une fébricule ou une altération de l'état général (amaigrissement, anorexie) parfois au premier plan voire même apparemment isolées. Elle justifie la réalisation d'une biopsie de l'artère temporale devant une fièvre prolongée du sujet âgé, en cas de bilan initial négatif.

5. SIGNES CLINIQUES DE LA MH

La **palpation des pouls temporaux** est fondamentale. Le pouls peut être aboli de façon uni- ou bilatérale ; l'artère peut être indurée ; il peut exister des nodules sur le trajet artériel témoin de l'infiltrat inflammatoire focal. De même, la recherche d'un souffle diastolique d'insuffisance aortique, d'un souffle sur les tra-

jets des artères sous-clavières, la palpation et l'auscultation des autres trajets artériels doivent faire partie de l'examen clinique systématique.

Le fond d'œil est normal pour l'âge lorsqu'il n'y a pas de signes visuels. *Il n'a d'intérêt qu'en cas d'apparition de signe visuel*, et peut alors montrer, une atrophie de la papille témoin de la NOIA.

6. SYMPTÔMES DE LA PPR

La PPR, associée dans 40 % des cas à la MH, se caractérise par des douleurs de la ceinture scapulaire et/ou pelvienne, d'horaire inflammatoire, maximales le matin, avec impression de « déverrouillage matinal » pouvant durer une heure ou plus. Là encore, les patients sont souvent capables de dater le début des douleurs, avec la même précision que les douleurs de la MH. Les douleurs peuvent entraîner une impotence fonctionnelle, sans atteinte motrice objective cependant : l'abduction mais surtout l'extension des bras peuvent être limitées par la douleur.

La PPR est parfois associée à un œdème inflammatoire des poignets et du dos de la main, constituant le RS3PE syndrome (*Remitting Seronegative Symetrical Synovitis with Pitting Edema*). Pour certains auteurs, le RS3PE syndrome est une variante symptomatique de la PPR et fait partie du même spectre nosologique ; cette notion n'est pas encore universellement acceptée.

7. SIGNES CLINIQUES DE LA PPR

La mobilisation passive de l'articulation de l'épaule et de la hanche peut accentuer la douleur, mais il n'existe pas de limitation mécanique comme dans l'arthrose.

Le substratum anatomique de la PPR est une bursite non destructrice (contrairement à la polyarthrite rhumatoïde), touchant essentiellement les bourses synoviales acromio-claviculaire et gléno-humérale pour le membre supérieur, coxo-fémorale pour le membre inférieur.

C. Diagnostic paraclinique

La MH comme la PPR s'accompagnent d'un important syndrome inflammatoire : la vitesse de sédimentation (VS) et/ou la C-réactive protéine (CRP) sont élevées dans 95 % des cas, à des valeurs moyennes atteignant 60 à 80 mm à la première heure pour la VS, 80 mg/l pour la CRP.

Les MH ou PPR à VS ou CRP normales sont exceptionnelles.

Une cholestase anictérique (augmentation des phosphatases alcalines, bilirubine totale et directe normales) peut exister dans la MH et/ou la PPR.

Toute céphalée ou douleur des ceintures d'apparition récente chez une personne âgée doit faire demander une VS et/ou une CRP, et leur élévation (VS > 50 mm à la première heure, CRP > 20 mg – ce seuil étant moins bien défini) doit de principe faire suspecter en priorité une MH ou une PPR.

1. DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE

La MH est une ***artérite segmentaire et focale*** : l'inflammation de la paroi artérielle peut être discontinue le long de l'artère, avec alternance de segments sains et de segments pathologiques, et focale, avec présence de foyers localisés très inflammatoires adjacents à des zones moins ou peu inflammatoires. La biopsie d'artère temporale (BAT) devra donc impérativement être de ***bonne dimension*** (3 cm sont recommandés) et être examinée sur ***plusieurs plans de coupe*** répartis le long de la biopsie. Des plans de recoupe peuvent être redemandés en cas de négativité des premières coupes examinées.

La biopsie est positive dans 70 à 90 % des cas selon les séries. Les lésions comprennent :

- dans les cas typiques, des ***cellules géantes multinucléées*** pouvant être présentes sur toute l'épaisseur de la paroi artérielle (média, adventice et intima), mais prédominant au niveau de la partie interne de la média, au contact de la limitante élastique interne ;
- un ***infiltrat inflammatoire*** composé essentiellement de lymphocytes et de plasmocytes, prédominant au niveau de la média, mais pouvant infiltrer toutes les tuniques de la paroi. Quelques polynucléaires neutrophiles peuvent être présents ;
- entre la média et l'intima, la ***limitante élastique interne peut être rompue*** et fragmentée sur tout ou partie de la circonférence (la meilleure visualisation est assurée par une coloration argentique de la coupe) ;
- l'intima est épaissie par de la fibrose de façon non concentrique (contrairement à l'épaississement de l'artériosclérose, généralement régulier et concentrique), et peut également être le siège d'un infiltrat inflammatoire. À l'extrême, l'épaississement non concentrique de l'intima peut amener à l'oblitération de la lumière artérielle ;
- un thrombus peut se former dans la lumière artérielle au contact de l'intima épaissie et inflammatoire.

La corticothérapie peut – et doit – être débutée avant la BAT, car elle ne modifie pas les lésions dans les 10 ou 15 jours qui suivent.

2. AUTRES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES POUVANT AIDER AU DIAGNOSTIC

■ Maladie de Horton

Le doppler des artères temporales réalisé à l'aide de sondes spéciales, peut permettre de visualiser l'inflammation de la paroi de l'artère temporale : un halo noir (correspondant à la paroi épaissie) entoure la lumière de l'artère. Le doppler permet également de mesurer les modifications du flux de l'artère, correspondant aux zones de sténose. Une bonne appréciation exige cependant un examinateur expérimenté, et le doppler de l'artère temporale n'a pas remplacé pour l'instant la biopsie de l'artère temporale.

Dans les cas d'atteinte d'artères des membres supérieurs, une angiographie (numérisée ou une angio-IRM) pourra mettre en évidence les sténoses régulières, longues et effilées, différentes des plaques d'athérome.

Une échographie cardiaque sera demandée devant un souffle d'insuffisance aortique, et une échographie trans-œsophagienne s'il existe une dilatation de l'aorte ascendante faisant suspecter un anévrisme de l'aorte. *L'insuffisance aortique est cependant rare* au moment du diagnostic.

■ PPR

Il n'y a pas d'examen complémentaire reconnu pouvant faciliter le diagnostic de la PPR, qui reste essentiellement clinique : interrogatoire, description des symptômes par le patient, et syndrome inflammatoire objectivé par une VS supérieure à 50 mm à la première heure dans 95 % des cas.

La recherche de la synovite gléno-humérale ou coxo-fémorale peut se faire par échographie ou par IRM, avant la mise sous corticoïdes. Peu d'équipes cependant ont une expérience suffisante dans ce domaine pour obtenir des résultats fiables, notamment en échographie, et ces examens *ne sont pas faits en routine.*

D. Diagnostics différentiels

1. MH À BIOPSIE D'ARTÈRE TEMPORALE POSITIVE

Une biopsie positive avec cellules géantes multinucléées chez une personne de plus de 50 ans est presque pathognomonique de la MH. Cependant, une atteinte giganto-cellulaire de l'artère temporale a pu être rapportées dans les pathologies suivantes :

- maladie de Wegener ;
- polychondrite atrophiante (atteinte rarissime) ;
- certaines artérites virales, notamment herpétiques (rarissimes).

L'infiltrat inflammatoire peut n'être composé que de lymphocytes, plasmocytes, voire quelques polynucléaires, sans cellules géantes. Là encore, le diagnostic le plus probable reste la maladie de Horton chez une personne de plus de 50 ans. La présence d'une nécrose fibrinoïde doit faire discuter une vascularite nécrosante de type périartérite noueuse ou micropolyangéite avec atteinte d'une artère de moyen calibre.

2. MH À BIOPSIE D'ARTÈRE TEMPORALE NÉGATIVE

10 à 30 % des MH selon les séries ont une biopsie négative. Il faut éliminer les autres causes de céphalées avec syndrome inflammatoire, notamment les sinusites. Les méningites sont habituellement facilement éliminées par l'interrogatoire et l'examen clinique.

La cortico-sensibilité rapide représente un argument diagnostique important, mais le suivi des patients l'est tout autant. Une MH à biopsie négative rapidement cortico-résistante doit faire reprendre le bilan d'un syndrome inflammatoire inexpliqué tout comme une cortico-dépendance à une dose supérieure à 20 mg à 1 an doit faire reconsidérer le diagnostic, et faire rechercher :

- les autres vascularites ou maladies de système ;
- une pathologie néoplasique sous-jacente potentiellement cortico-sensible à fortes doses (myélome, lymphomes) ;
- rarement, une pathologie infectieuse d'évolution chronique (endocardite d'Osler, tuberculose) qui deviendra évidente en quelques semaines sous corticothérapie.

3. PPR

L'absence d'argument biologique, anatomo-pathologique ou radiologique formel pour le diagnostic de PPR nécessite d'éliminer :

- une polyarthrite rhumatoïde débutant par une atteinte des ceintures ;
- une myosite ou une polymyosite ;
- une micropolyangéite ou une périartérite noueuse avec myalgies ;
- une pathologie dégénérative :
  - poussée d'arthrose avec syndrome inflammatoire, habituellement transitoire,
  - périarthrite scapulo-humérale,
  - névralgie cervico-bracchiale ;
- des métastases osseuses des ceintures, dont les symptômes peuvent être potentiellement cortico-sensibles : cancer de la prostate, du sein.

Les radiographies standard et la scintigraphie osseuse sont normales ou négatives au cours de la PPR, tout comme l'EMG. *Ces examens non demandés de façon systématique devant une symptomatologie de PPR peuvent être utiles, en cas d'interrogatoire imprécis ou de doute clinique.*

L'évolution permettra souvent de trancher dans les cas difficiles : la PPR doit demeurer cortico-sensible, ne doit pas être cortico-dépendante à des doses supérieures à 10 mg/jour, ne doit pas induire de déformation articulaire, ne doit pas induire de trouble neurologique, moteur ou de capsulite rétractile. La résistance à la corticothérapie doit impérativement faire reconsidérer le diagnostic.

4. CRITÈRES DE CLASSIFICATION PROPOSÉS PAR LE COLLÈGE AMÉRICAIN DE RHUMATOLOGIE (ACR)

Ces critères proposés en 1990 permettent de mieux différencier les vascularites entre elles.

La présence de trois des 5 caractéristiques cliniques ou paraclinique suivantes permet de reconnaître une MH parmi les autres vascularites avec une sensibilité de 93 %, et une spécificité de 91 % :

1. âge > 50 ans ;
2. céphalées d'apparition récente ;
3. anomalie de l'artère temporale à l'examen clinique ;
4. élévation de la vitesse de sédimentation au-dessus de 50 mm à la première heure ;
5. biopsie d'artère temporale anormale à l'examen anatomo-pathologique.

Ces critères n'ont cependant pas été validés pour leur utilisation à visée diagnostique en pratique courante. Ils n'incluent pas les symptômes de PPR, trop peu spécifiques pour être discriminants.

II. ARGUMENTER L'ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE ET PLANIFIER LE SUIVI DU PATIENT

La survenue d'une cécité brutale représente la principale complication de la MH, et impose un traitement rapide devant une suspicion diagnostique raisonnable (cf. Critères diagnostiques ci-haut). La MH en général (sauf formes généralisées gravissimes, rares) n'est pas une maladie potentiellement mortelle, à l'opposé des vascularites nécrosantes de type maladie de Wegener, micropolyangéite ou périartérite noueuse.

A. Maladie de Horton

Le traitement repose avant tout sur la corticothérapie (prednisone, Cortancyl®), à la dose initiale de 0,7 à 1 mg/kg/jour. Ce traitement amène généralement une sédation spectaculaire des douleurs, le plus souvent en 24 heures, presque toujours en 48 heures.

La sensibilité des douleurs aux corticoïdes représente un argument diagnostique important.

Le schéma de décroissance des doses varie ensuite selon les équipes : cette décroissance doit se faire de façon progressive, par paliers successifs. Il semble raisonnable d'arriver à une dose de 20 mg/jour à 4 mois du diagnostic, à 10 mg/jour à 1 an, et de diminuer ensuite sur une période de 6 à 12 mois. Le traitement peut être arrêté chez une majorité de patients dans les 24 à 36 mois qui suivent le diagnostic.

La corticothérapie est à instaurer dès la suspicion diagnostique, en raison du risque de cécité brutale ; elle ne négative pas en quelques jours la biopsie d'artère temporale, qui peut être réalisée dans un second temps.

L'évolution peut être émaillée cependant par des rechutes cliniques (réapparition des symptômes initiaux et/ou ré-élévation de la VS ou de la CRP sans autre cause évidente), imposant alors de remonter les doses de corticoïdes jusqu'à sédation des douleurs ou du syndrome inflammatoire. Ceci peut rallonger d'autant le traitement, et certains patients peuvent être traités pendant de nombreuses années avec maintien de petites doses au long cours (de type 5 mg/jour).

Au moment du diagnostic, il est recommandé de prescrire un anti-thrombotique à dose efficace (la tendance actuelle est de proposer des anti-agrégants plaquettaires, certains conseillant cependant le recours à une héparine de bas poids moléculaire avec relais par faible posologie d'aspirine) afin de prévenir la survenue de troubles visuels. *Cette attitude basée sur le résultat d'études rétrospectives et un rationnel biologique, n'a pas fait la preuve formelle de son efficacité. Elle semble raisonnable compte tenu de la tranche d'âge touchée et du tropisme vasculaire de la maladie de Horton.*

B. Pseudo-polyarthrite rhizomélique

Là aussi, le traitement repose sur la corticothérapie. On propose habituellement de commencer à la dose de *0,5 mg/kg/jour*, avec décroissance régulière des doses pour arriver à si possible, arrêter le traitement à 1 an. Certains auteurs proposent des doses initiales plus faibles *(de l'ordre de 0,2, voire 0,15 mg/kg)* et une durée de traitement plus courte, mais rapportent 80 % de rechutes par an.

Le consensus sur les modalités exactes du traitement corticoïde n'existe pas pour l'instant, et les deux attitudes sont acceptables.

MESURES ASSOCIÉES À LA CORTICOTHÉRAPIE*

La corticothérapie au long cours peut présenter des inconvénients majeurs, qu'il faut prévenir ou traiter :

- La rétention hydrosodée peut être à l'origine d'une prise de poids (importance du poids à chaque consultation) avec œdème des membres inférieurs. Sur le plan cardio-vasculaire, la rétention hydrosodée peut être à l'origine d'une hypertension artérielle susceptible de s'autonomiser au long cours.
- Cette rétention hydrosodée est secondaire à l'action minéralo-corticoïde des glucocorticoïdes, avec réabsorption du sodium au dépend du potassium, avec risque d'induction d'une hypokaliémie.
- Sur le plan métabolique, il existe une redistribution facio-tronculaire des graisses favorisant la prise de poids et contribuant au faciès cushingoïde, avec gonflement de la face et des paupières, joues arrondies, érythème et couperose. Les corticoïdes peuvent déséquilibrer un ***diabète*** pré-existant ou induire une authentique diabète cortico-induit.
- Sur le plan musculaire, les corticoïdes peuvent s'accompagner d'une *amyotrophie*, notamment chez ces personnes âgées à moindre activité physique. L'amyotrophie est plus symptomatique au niveau des membres inférieurs, et peut être à l'origine de troubles de la marche ou de chutes alors même que les douleurs de PPR ont régressé.
- Sur le plan osseux, l'***ostéoporose*** induite par les corticoïdes favorise les tassements vertébraux (toiser régulièrement le patient), les factures du col du fémur ou les fractures de Pouteau-Colles, elles mêmes favorisées par les chutes. Cette ostéoporose peut apparaître rapidement après le début du traitement, être sévère, et ne régressera plus. *Les conséquences des fractures peuvent être graves chez la personne âgée, la consolidation longue, les complications post-opératoires en cas de fracture du col du fémur nombreuses, l'alitement, prolongé. La prévention de l'ostéoporose fait donc partie intégrante du traitement et ne doit pas être oubliée.*
- Sur le plan cutané, les corticoïdes induisent souvent une ***atrophie avec fragilité*** consécutive, ecchymoses spontanées présentes essentiellement au niveau des avant-bras (zones de choc préalablement fra-

* Question 174. Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens.

gilisées par l'exposition solaire). Les vergetures rosées des corticoïdes sont exceptionnelles chez les personnes âgées (alors qu'elles sont fréquentes chez les personnes jeunes avec prise de poids).

- ***L'immuno-suppression*** induite peut favoriser les infections virales ou bactériennes, systémiques ou cutanées sur les plaies secondaires à l'atrophie.
- Les ***effets neuro-psychologiques*** sont variables selon les personnes : certains ressentent l'effet dopant des corticoïdes comme un bien-être ; d'autres au contraire se plaindront d'insomnie et d'irritabilité, surtout aux doses initiales. L'effet stimulant de l'appétit peut rendre le régime plus difficile à observer.
- Une atteinte ophtalmologique à type de ***cataracte*** est possible, tout comme ***l'aggravation d'un ulcère gastroduodénal*** sous-jacent. En revanche, les glucocorticoïdes n'augmentent pas le risque de survenue d'un ulcère gastrique ou duodénal. Parmi les autres complications digestives, il importe de signaler la possibilité de complications digestives à type de *perforation de sigmoïdite sur diverticulose* de diagnostic parfois difficile sous corticoïdes.
- Enfin le traitement corticoïde étant prolongé chez ces patients, il induit une inertie surrénalienne avec un risque d'***insuffisance surrénalienne aiguë*** en cas d'arrêt brutal intempestif. Un éducation du patient et une décroissance très progressive des posologies permettent d'éviter une telle complication.

On recommandera donc systématiquement de :

- suivre de façon rigoureuse un régime sans sel, afin de prévenir la rétention hydrosodée et le faciès cushingoïde. Le régime sans sel peut être levé lorsque la dose de corticoïdes administrée équivaut à la production physiologique d'hydrocortisone, à savoir 7 mg/jour ;
- un régime pauvre en sucres d'absorption rapide, en cas de prise de poids rapide ou d'intolérance au glucose ;
- marcher régulièrement, tous les jours, afin d'éviter l'amyotrophie ;
- éviter autant que faire se peut l'exposition prolongée au soleil sans protection (facteur de risque supplémentaire d'atrophie cutanée et d'ecchymoses).

On prescrira de pair avec la corticothérapie :

- un traitement protecteur osseux, avec au minimum un gramme de calcium par jour, en association avec de la vitamine D3 est indispensable. Le recours à un biphosphonate quotidien ou hebdomadaire, par exemple, alendronate 70 mg/semaine (Fosamax®) ou acide risédronique 35 mg/semaine (Actonel®) est également vivement recommandé ;
- une supplémentation potassique peut être prescrite, surtout aux doses de corticoïdes initiales, à raison d'un ou deux comprimés par jour de 600 ou 1 000 mg de potassium (Diffu-K® ou Kaléorid®).

On surveillera de façon systématique, tous les mois, pendant toute la durée du traitement :

– le poids, la taille, pression artérielle ;
– la VS, la CRP, la glycémie, la kaliémie.

Un traitement anti-hypertenseur ou anti-diabétique sera introduit en fonction des données de la surveillance.

III. ERREURS VUES, À NE PAS COMMETTRE

- Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) n'ont pas de place dans le traitement de la maladie de Horton ou de la PPR.
- Il ne faut pas associer d'AINS aux corticoïdes.
- La PPR isolée peut être sensible aux AINS, qui ne peuvent pas constituer un traitement au long cours.
- Il n'y a pas lieu d'introduire en plus de la corticothérapie, des antalgiques simples : la non-réponse des symptômes à la corticothérapie doit avant tout faire réviser le diagnostic et envisager les diagnostics différentiels.
- La corticothérapie est toujours prolongée, et ne doit en aucun cas être arrêtée en quelques semaines du fait de la sédation des symptômes et du syndrome inflammatoire.
- Le cyclophosphamide en comprimés ou en bolus n'a pas sa place dans le traitement de la MH ou de la PPR.
- Bien évidemment, l'ablation partielle de l'artère temporale à visée diagnostique n'est en aucun cas un geste thérapeutique !!

IV. QUESTIONS THÉRAPEUTIQUES EN SUSPENS À L'HEURE ACTUELLE

- Le méthotrexate hebdomadaire n'a pas fait la preuve de son efficacité dans le traitement de la MH et/ou de la PPR : les résultats des essais contrôlés sont pour l'instant contradictoires, tant en terme d'efficacité sur les symptômes, de prévention des rechutes, que de l'épargne cortisonique induite. L'étude ayant inclus le plus grand nombre de patients ne montre pas de différence entre groupe méthotrexate et groupe placebo. *Pour l'instant, il n'y a pas lieu de prescrire du méthotrexate dans la MH ou la PPR.*
- Il n'y a pas eu d'étude contrôlée pour d'autres immunosuppresseurs, tel l'azathioprine (Imurel®) ou le mycophénolate mofétil (Cellcept®).
- L'efficacité de la Disulone, proposée sur de petites séries rétrospectives anciennes, n'a jamais été prouvée.
- L'intérêt de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) reste à démontrer.
- Les anti-TNF semblent avoir été efficaces chez quelques patients à biopsie positive cortico-résistants : ceci reste à montrer sur de plus grandes séries, et il faut se souvenir que la cortico-résistance dans la

MH est rarissime, et doit avant tout faire envisager d'autres diagnostics différentiels.

V. ÉVOLUTION DE LA MALADIE

Le traitement de la MH se poursuivra en moyenne sur 18 mois à 2 ans, et celui de la PPR sur 12 à 18 mois. La réapparition des symptômes ou du syndrome inflammatoire en cours de suivi lors de la décroissance des doses signe soit une rechute de la maladie, soit une décroissance trop rapide : dans les deux cas, les doses devront être remontées aux doses précédant la réapparition des signes ou la rechute.

L'incidence des rechutes est de l'ordre de 30 % par an. Elles marquent souvent la nécessité d'un traitement plus prolongé.

A. Complications propres de la maladie

La principale complication vasculaire de la MH est représentée par la survenue d'un *anévrisme de l'aorte thoracique*, chez 10 % des patients environ après un suivi de 10 années. Une insuffisance aortique découverte de façon fortuite lors du suivi doit faire suspecter le diagnostic. Une douleur thoracique brutale doit faire penser à la dissection.

Il est difficile chez des patients dans cette tranche d'âge, d'incriminer la MH comme cause d'un infarctus du myocarde ou d'un AVC : cependant, l'incidence des AVC est légèrement plus élevée chez les patients atteints de MH, et l'atteinte inflammatoire des vaisseaux cérébraux a pu être prouvée dans de rares cas.

La survenue d'une cécité lors du suivi chez un patient sous corticoïdes est exceptionnelle.

La PPR isolée sans MH associée ne doit pas présenter de complications.

Malgré les complications aortiques et les possibles atteintes coronariennes ou cérébrales, la courbe de survie des patients atteints de MH est identique à celle de la population générale.

B. Complications iatrogènes

Elles ont été détaillées précédemment.

Il faut retenir que :

- le faciès cushingoïde, la prise de poids, le syndrome dysmétabolique ont tendance à régresser lors de la baisse des doses : ils sont dose-dépendants ;
- l'hypertension artérielle par contre a tendance à s'autonomiser, sans régression après baisse des doses de corticoïdes ;
- l'incidence des tassements vertébraux et des fractures ostéoporotiques a tendance à continuer à augmenter après la baisse voire l'arrêt des doses, double conséquence de l'âge et de l'ostéoporose induite ;

- l'incidence des complications infectieuses est légèrement plus élevée que dans la population générale. Cependant, du fait de l'absence de traitement immuno-suppresseur associé aux corticoïdes, les pneumocystoses ou autres infections spécifiques de l'immuno-déprimé sont rares.

C. Pièges diagnostiques en cours de suivi

1. DOULEUR PELVIENNE ET SYNDROME INFLAMMATOIRE

Elles évoquent avant tout une rechute de PPR, et le clinicien aura tendance à augmenter la dose de corticoïdes, souvent avec succès sur le plan symptomatique.

Il faut impérativement éliminer une sigmoïdite, abâtardie par la corticothérapie, pouvant évoluer de façon silencieuse sur le plan digestif, et se compliquer d'une perforation dont le pronostic, sous corticoïdes, est réservé. La défense de la fosse iliaque gauche peut ne pas exister chez un patient âgé sous corticoïdes. La palpation d'une masse même peu sensible dans la fosse iliaque gauche doit impérativement faire pratiquer un *scanner ou une échographie pelvienne.*

L'incidence des sigmoïdites, et la mortalité par sigmoïdite perforée, sont significativement augmentées chez les patients traités pour MH et/ou PPR.

2. DOULEUR DE LA HANCHE, SANS SYNDROME INFLAMMATOIRE

L'interrogatoire trop rapide fera penser à une rechute de PPR, avec augmentation des doses de corticoïdes à la clé.

L'apparition ou la ré-apparition d'une douleur de hanche, uni- ou bilatérale, doit faire rechercher à l'interrogatoire *l'horaire des douleurs* : des douleurs d'horaire mécanique, accentuées à la marche, améliorées par le repos, doivent **obligatoirement faire rechercher une ostéonécrose de hanche sous corticoïdes :**

- La radiographie de hanche sera le plus souvent normale au début ; elle montrera une déformation par écrasement de la tête fémorale dans les formes évoluées.
- L'IRM de hanche est l'examen de choix, qui mettra en évidence l'hétérogénéité de la tête fémorale.
- À défaut, une scintigraphie osseuse peut être demandée : une hyperfixation de la tête fémorale sera très évocatrice (on rappelle qu'il n'y a pas d'hyperfixation dans la PPR).

Les douleurs d'ostéonécrose de hanche peuvent parfois être permanentes : elles sont cependant aggravées par la mobilisation, et il n'y a pas de déverrouillage matinal comme dans la PPR.

CONCLUSION : LES POINTS IMPORTANTS

- La MH est la plus fréquente des vascularites, et touche exclusivement les patients âgés de plus de 50 ans.
- Elle est associée dans 40 % des cas à la PPR.
- La PPR seule, sans symptôme ou signe de MH, n'est associée que dans 5 % des cas à une biopsie d'artère temporale positive.
- La complication immédiate à craindre est la cécité, irréversible lorsqu'elle est complète.
- La corticothérapie, seul traitement, est à instaurer dès la suspicion diagnostique. Il n'y a pas d'autre traitement validé.
- La confirmation diagnostique de la MH repose sur la biopsie d'artère temporale, positive dans 70 à 90 % des cas.
- La durée du traitement sera de 12 à 24 mois en moyenne : la prévention des effets secondaires de la corticothérapie fait partie intégrante du traitement.
- Attention aux pièges diagnostiques au cours du suivi du patient !

CHAPITRE 8 ➤ PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES

Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire Question 120

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE
- Diagnostiquer une pneumopathie interstitielle diffuse.

Les pneumopathies interstitielles diffuses recouvrent un ensemble hétérogène d'affections qui touchent l'interstitium pulmonaire. Cette désignation est imparfaite car, parmi ces pathologies, certaines siègent en fait préférentiellement dans les espaces alvéolaires. C'est pourquoi l'appellation de cet ensemble sous le terme de « pneumopathies infiltratives diffuses » paraît préférable. Ces affections partagent les caractéristiques suivantes :

- une infiltration diffuse et anormale de l'interstitium pulmonaire et/ou des espaces aériens, constituée par des cellules inflammatoires et de l'œdème, associée à une désorganisation de l'architecture conjonctive du poumon par une fibrose collagène ou des dépôts d'autres substances ;
- la présence, à la radiographie thoracique, d'opacités parenchymateuses diffuses de type variable réalisant un syndrome interstitiel ou alvéolaire ;
- un retentissement fonctionnel respiratoire pouvant conduire à l'insuffisance respiratoire grave.

I. CLASSIFICATION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Différentes affections (près de 200) peuvent engendrer une pneumopathie interstitielle diffuse (PID). Elles peuvent être réparties selon leur origine pour faciliter leur approche diagnostique, comme l'illustre le **tableau 1**. Les formes primitives ou idiopathiques ont fait l'objet d'une classification consensuelle en 2000 permettant de distinguer plusieurs entités selon des critères cliniques et histopathologiques.

La sarcoïdose, la fibrose pulmonaire primitive, les pneumopathies des connectivites/vascularites, les pneumoconioses, les pneumopathies d'hypersensibilité et les causes médicamenteuses représentent plus de 50 % des cas de PID d'origine non infectieuse. Les fibroses pulmonaires primitives restent des maladies rares dont l'incidence annuelle et la prévalence sont mal connues. Ces dernières ont été évaluées à environ 10 pour 100 000 et à 20 pour 100 000 respectivement.

Tableau 1. Pneumopathies interstitielles diffuses (PID).

Pneumopathies interstitielles diffuses de cause connue	• Pneumoconioses : – asbestose, silicose, bérylliose, métaux durs • Pneumopathies médicamenteuses (voir tableau 2) • Pneumopathies d'hypersensibilité (voir tableau 3) • Proliférations tumorales : lymphangite carcinomateuse, lymphomes, • Infections (voir tableau 4)
Pneumopathies interstitielles diffuses associées aux maladies systémiques	• Connectivites : – polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie systémique, myopathies inflammatoires idiopathiques, syndrome de Gougerot-Sjögren +++ • Vascularites
Pneumopathies interstitielles diffuses de cause inconnue	• Sarcoïdose • Histiocytoses langerhansiennes • Autres pneumopathies interstitielles diffuses : – lymphangioléïomyomatose – protéinose alvéolaire – pneumopathie chronique à éosinophiles • Pneumopathies interstitielles diffuses primitives : – PID commune (fibrose primitive) – pneumopathie interstitielle non spécifique – pneumopathie interstitielle desquamative – PID associée à une bronchiolite respiratoire – pneumopathie organisée chronique – PID aiguë (syndrome de Hamman-Rich) – pneumopathie interstitielle lymphocytaire

II. DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic positif de PID est évoqué dans diverses circonstances. Il repose sur la présence de signes cliniques associés à des anomalies de la radiographie thoracique et des explorations fonctionnelles respiratoires.

Les **symptômes cliniques** classiques (dyspnée d'effort, toux sèche, râles crépitants des bases) sont inconstants.

La **radiographie thoracique** montre, chez la majorité des patients, des opacités parenchymateuses diffuses, mais elle peut être normale dans près de 10 % des cas.

Les **explorations fonctionnelles respiratoires** font apparaître un syndrome restrictif avec une diminution harmonieuse de tous les volumes pulmonaires et une conservation du rapport de Tiffeneau (VEMS/CV) associé à une réduction de la capacité de transfert du monoxyde de carbone (CO) ; cette diminution de la capacité de transfert du CO est l'altération la plus précoce. La gazométrie artérielle est initialement normale au repos et anormale (hypoxémie avec normo- ou hypocapnie) à l'effort ; aux stades plus avancés de la PID, elle montre une hypoxie et une hypercapnie au repos. Dans tous les cas et particulièrement lorsque le diagnostic reste douteux, la tomodensitométrie thoracique représente une « étape-clef » dans cette démarche. Il faudra garder à l'esprit qu'une insuffisance cardiaque congestive peut faussement égarer vers une PID.

III. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Le diagnostic étiologique impose une approche méthodique procédant par diverses étapes. Il doit faire appel, en première instance, à des examens non invasifs et tenir compte des données épidémiologiques pour évoquer en premier lieu les PID les plus fréquentes.

A. Étape clinique

L'étape clinique constitue une phase cruciale de la démarche étiologique des PID. Elle apporte trois sortes d'informations essentielles permettant d'évoquer un diagnostic fiable :

- la découverte d'une cause à l'anamnèse ;
- la recherche de signes respiratoires, mais aussi de manifestations extra-thoraciques.

1. INTERROGATOIRE

Le recueil méticuleux et systématique de certains éléments anamnestiques est indispensable ; celui-ci permet, en effet, d'orienter fortement le diagnostic dans un très grand nombre de cas, avec l'aide en particulier des renseignements suivants :

- **l'âge** : l'incidence des types de PID varie en fonction de l'âge. De fait, la sarcoïdose, par exemple, s'observe plus volontiers chez les sujets jeunes (âgés de moins de 40 ans), la fibrose pulmonaire idiopathique étant, le plus souvent, constatée chez les patients de plus de 50 ans ;
- **le sexe** : la lymphangioléïomyomatose s'observe uniquement chez la femme jeune, en période d'activité génitale ;
- **les antécédents médico-chirurgicaux** susceptibles de favoriser la survenue d'une PID doivent être précisés, tels que :
  - **le tabagisme** : l'histiocytose langerhansienne est décrite quasi exclusivement chez les sujets fumeurs,
  - **le(s) antécédent(s) de cancer :** des PID dues à des proliférations tumorales sont possibles,
  - **la présence d'une immunodépression éventuelle** : l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou une aplasie chimio-induite, par exemple, orientent préférentiellement vers la recherche d'agents infectieux opportunistes dont la nature est influencée par le type et la durée de l'immunodépression ;
- **la prise de médicaments**, dont près d'une centaine a une toxicité pulmonaire (**tableau 2**). La liste, si possible, exhaustive de l'ensemble des prises médicamenteuses, mêmes anciennes voire interrompues, devra être dressée dans tous les cas ;
- **une exposition professionnelle ou environnementale** à des poussières minérales (silice, amiante, béryllium…) ou à des antigènes organiques (actinomycètes thermophiles, protéines aviaires…) (**tableau 3**). La reconnaissance de cette exposition à des poussières minérales ou à des antigènes organiques nécessite un interro-

gatoire minutieux, en particulier pour reconstituer le *cursus laboris* du patient. Pour établir un lien de causalité entre cette exposition et la PID, plusieurs paramètres doivent être précisés : temps de latence, intensité et durée de l'exposition.

Tableau 2. Principaux médicaments ou classes thérapeutiques responsables de pneumopathie interstitielle diffuse.

• Antibiotiques : – streptomycine, sulfamides, cotrimoxazole, isoniazide, minocycline, nitrofurantoïne
• Anticonvulsivants : – carbamazépine, phénytoïne
• Antidépresseurs : – aminotriptyline, désipramine, imipramine, fluoxétine
• Anti-inflammatoires : – acide acétylsalicylique, diclofénac, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, sulfazalazine, mésalazine, pénicillamine, sels d'or
• Bronchodilatateurs : – salbutamol, terbutaline
• Molécules cardio-vasculaires : – amiodarone, β-bloquants, hydrochlorothiazide, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, lidocaïne, procaïnamide, streptokinase
• Immunosuppresseurs et anti-tumoraux : – azathioprine, BCG intra-vésical, bléomycine, busulfan, carmustine, chlorambucil, ciclosporine, cyclophosphamide, cytokines, cytosine arabinoside, docétaxel, etoposide, fludarabine, gemcitabine, melphalan, méthotrexate, mitomycine, nilutamide, paclitaxel, vinca-alcaloïdes
• Autres : – acide rétinoïque, déféroxamine, interféron alpha, naloxone, paraffine, propylthiouracile, dérivés de l'ergot de seigle, bromocriptine, talc

Tableau 3. Principales causes de pneumopathie d'hypersensibilité.

Alvéolites allergiques extrinsèques	Source antigénique
• Professionnelles : – maladie du poumon de fermier – maladie des éleveurs d'oiseaux – maladie des champignonnistes	 – foin, fourrages, paille, céréales, substances végétales moisies, fumier – déjections d'oiseaux (pigeons...) – compost des champignons et champignons eux-mêmes
• Non professionnelles : – alvéolite aviaire domestique – maladie des climatiseurs ou des humidificateurs domestiques	 – tourterelles, perruches, perroquets... – système de climatisation ou d'humidification, ou système de ventilation ou de chauffage par air pulsé ; humidificateurs

2. MODE DE PRÉSENTATION

Le mode de présentation de la PID peut revêtir des formes différentes. Il peut s'agir :

– d'une maladie aiguë ou subaiguë, avec une symptomatologie pulmonaire d'apparition brutale et s'aggravant rapidement, faisant suspecter une étiologie infectieuse (**tableau 4**) ;
– le plus fréquemment, d'une maladie insidieuse, déterminée par la survenue progressive de symptômes respiratoires ;
– d'une maladie asymptomatique, de découverte fortuite lors de la surveillance radiologique réalisée à titre systématique dans le cadre de la surveillance professionnelle ou post-professionnelle ou encore lors de l'exploration d'une maladie systémique (sarcoïdose notamment).

Tableau 4. Pneumopathies interstitielles diffuses d'origine infectieuse.

• Pneumocystose
• Tuberculose miliaire
• Pneumopathies à germes atypiques : – *Mycoplasma pneumoniae* – *Chlamydia pneumoniae* – *Chlamydia psittaci* – *Legionella pneumophila, Coxiella burnetti*
• Pneumopathies à virus : – virus *Influenzae A* (agent de la grippe) – virus respiratoire syncitial – virus *para-influenzae* – adénovirus – *Herpès simplex* virus, cytomégalovirus

3. SIGNES CLINIQUES

Les signes fonctionnels respiratoires traduisant l'existence d'une PID sont variés. Il peut s'agir d'une dyspnée, principalement à l'effort, d'aggravation progressive. La toux est généralement sèche et persistante. Son caractère productif traduit l'existence de lésions de destruction alvéolaire et/ou bronchiolaire susceptibles de favoriser les surinfections microbiennes. Les douleurs thoraciques sont rares et témoignent d'une complication pulmonaire infectieuse ou pleurale (pneumothorax secondaire à l'atteinte pulmonaire de forme kystique, pleurésie en cas de lymphangite tumorale par exemple). L'hippocratisme digital est présent plus particulièrement dans les formes primitives de PID chroniques. Il en est de même des râles crépitants, prédominant au niveau des bases pulmonaires. En revanche, ces signes sont exceptionnels au cours des sarcoïdoses.

Par ailleurs, des manifestations cliniques extra-pulmonaires doivent être recherchées systématiquement, et notamment :
– des signes généraux (altération de l'état général, fébricule) ;
– des symptômes cutanés, articulaires, neuro-musculaires ou oculaires ;
– la présence d'adénopathies, d'une xérostomie, ou encore d'une tuméfaction des glandes salivaires.

La constatation de ces signes extra-thoraciques doit faire suspecter, plus spécialement, une PID associée aux connectivites ainsi qu'une sarcoïdose.

B. Explorations complémentaires

Divers examens complémentaires permettent d'orienter le diagnostic étiologique. Parmi ceux-ci, nous insisterons sur la radiographie et la tomodensitométrie thoraciques.

1. RADIOGRAPHIE THORACIQUE

Elle garde une place primordiale dans le diagnostic positif. Les signes radiologiques évocateurs sont définis :

- **initialement**, par un syndrome interstitiel de type réticulo-nodulaire ou alvéolo-interstitiel, qui est bilatéral, localisé ou diffus, intéressant préférentiellement les deux tiers inférieurs des champs pulmonaires ;
- **dans les formes évoluées**, ce syndrome réalise un aspect en « rayon de miel » associant une trame fibreuse à des kystes ou bulles.

Suivant le type prédominant des anomalies radiologiques et, si possible, en s'aidant de clichés thoraciques anciens, le diagnostic étiologique peut être plus ou moins aisément orienté. Il n'est pas possible de décrire ici les caractéristiques sémiologiques propres à chacune des formes de PID. Cependant, on peut insister sur quelques aspects particuliers :

- **la présence de micronodules** est un élément plutôt évocateur d'une pathologie granulomateuse ;
- **l'aspect réticulé constitué par des images linéaires** oriente vers les formes primitives de PID. La présence de lignes de Kerley de type B est en faveur d'une lymphangite carcinomateuse ;
- **la présence de kystes** plaide pour une histiocytose langerhansienne ou une lymphangioléïomyomatose ;
- **l'existence de condensation ou de plages en verre dépoli** évoque, plus volontiers, une PID chronique idiopathique, une pneumopathie à éosinophiles ou une pneumopathie d'hypersensibilité.

L'analyse radiologique doit également porter sur la topographie prédominante des lésions. Au cours des sarcoïdose, histiocytose langerhansienne et silicose, le siège est surtout supérieur et moyen. À l'inverse, il est surtout inférieur dans les formes primitives, l'asbestose et les formes secondaires à une connectivite. La recherche d'éléments associés tels que des adénopathies médiastinales, une atteinte pleurale ou osseuse peut également apporter des informations utiles.

2. TOMODENSITOMÉTRIE THORACIQUE EN HAUTE RÉSOLUTION

La tomodensitométrie thoracique en haute résolution (TDM-HR) est l'examen radiologique de choix pour le diagnostic positif et l'orientation étiologique. De fait, elle permet la reconnaissance précoce d'anomalies évocatrices de PID. Sa supériorité sur la radiographie thoracique est incontestable dans le domaine du diagnostic précoce.

La TDM-HR permet de préciser le type des lésions élémentaires, leur topographie et leur extension, par le biais d'échantillonnage en coupes fines millimétriques du parenchyme pulmonaire. Les anomalies mises en évidence au TDM-HR sont de types variés. Elles sont diversement associées. On peut trouver :

- des micronodules (de diamètre inférieur à 3 mm) voire des nodules (de 3 à 10 mm de diamètre), de localisation pulmonaire ou sous-pleurale ;
- des opacités linéaires ou réticulaires, intralobulaires ou septales ;
- des lésions kystiques isolées ou contiguës en « rayon de miel » ;
- des hyperdensités en verre dépoli ;
- des opacités en plage d'allure alvéolaire ;
- des bronchectasies, consécutives à la dilatation passive des bronches par contrainte mécanique (fibrose) ;
- des adénopathies médiastinales ;
- des anomalies pleurales associées.

Même si ces divers aspects ne sont pas spécifiques d'une affection, certains signes sont particulièrement discriminants, car ceux-ci sont plus fréquemment décrits dans certaines pathologies, et notamment :

- **images micronodulaires diffuses :** sarcoïdose, tuberculose miliaire, pneumopathies d'hypersensibilité, cancer métastatique, silicose, histiocytose langerhansienne ;
- **hyperdensités en verre dépoli :** pneumopathies d'hypersensibilité et médicamenteuses, pneumocystose, connectivites et PID primitives ;
- **images linéaires et rayon de miel :** fibrose pulmonaire idiopathique de forme commune, connectivites, asbestose ;
- **opacités d'allure alvéolaire :** pneumopathie chronique organisée, connectivite, pneumopathie chronique à éosinophiles, maladie de Wegener, lymphome, cancer bronchiolo-alvéolaire, protéinose alvéolaire ;
- **plaques pleurales calcifiées :** asbestose ;
- **adénopathies médiastinales :** sarcoïdose, tuberculose, silicose, lymphangite carcinomateuse.

De surcroît, la TDM-HR peut fournir des indications concernant l'activité et l'ancienneté de la PID. D'une façon générale, les aspects en rayon de miel sont le reflet d'une fibrose chronique évoluée. Par contraste, les hyperdensités en verre dépoli correspondent à une atteinte interstitielle au stade inflammatoire et peuvent régresser sous traitement.

3. EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES

Les explorations fonctionnelles respiratoires permettent d'évaluer, de manière objective, le retentissement des PID, et de suivre leur évolution sous traitement. Elles comportent en routine les mesures des volumes pulmonaires (capacité vitale, capacité pulmonaire totale, capacité résiduelle fonctionnelle, volume résiduel), des débits expiratoires et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). La gazométrie de repos fait habituellement partie de ce bilan fonctionnel.

En revanche, les explorations fonctionnelles respiratoires permettent rarement d'orienter le diagnostic, les anomalies spirométriques étant, en règle générale, les mêmes entre les différentes étiologies. Cependant, la sarcoïdose est souvent marquée par une réduction du rapport de Tiffeneau (syndrome obstructif) et un contraste important entre la profusion des anomalies radiologiques et la discrétion des altérations fonctionnelles respiratoires.

4. LAVAGE BRONCHO-ALVÉOLAIRE

Le lavage broncho-alvéolaire est pratiqué dans le territoire le plus approprié suivant les données de la TDM-HR thoracique. L'analyse cytologique du produit de lavage broncho-alvéolaire permet d'apprécier la cellularité globale et le profil cytologique alvéolaire, dont la répartition normale est la suivante : 80-95 % de macrophages, < 15 % de lymphocytes et < 1 % de polynucléaires neutrophiles/éosinophiles. Les valeurs du ratio lymphocytes CD4+/CD8+ sont normalement comprises entre 1 et 2.

La PID est caractérisée par la présence d'une alvéolite au lavage broncho-alvéolaire, qui est définie par une élévation de la cellularité totale. L'étude de la répartition des différentes populations cellulaires, qui composent cette alvéolite, permet d'orienter vers certaines affections, et notamment :

- **macrophagique :** pneumoconioses, fibrose pulmonaire idiopathique commune, histiocytose langerhansienne ;
- **lymphocytaire :** sarcoïdose, pneumopathies d'hypersensibilité ou médicamenteuses, infections, tuberculose, connectivites, pneumopathie interstitielle non spécifique, pneumopathie chronique organisée. La sarcoïdose et les pneumopathies d'hypersensibilité sont les deux premiers diagnostics à évoquer devant une lymphocytose dépassant 50 % des lymphocytes alvéolaires ;
- **neutrophilique :** fibrose pulmonaire idiopathique commune, connectivites, granulomatose de Wegener, infections, asbestose, pneumopathies médicamenteuses ;
- **éosinophilique :** pneumopathie idiopathique chronique à éosinophiles, syndrome de Churg et Strauss, infections parasitaires, pneumopathies médicamenteuses, fibrose pulmonaire idiopathique commune, histiocytose langerhansienne ;
- **hémorragique :** une alvéolite hémorragique est caractérisée par un lavage broncho-alvéolaire macroscopiquement hémorragique ou la présence en grand nombre de sidérophages en l'absence de lésions bronchiques pouvant expliquer à elles seules un saignement.

Les recherches microbiologiques doivent être systématiques pour les agents bactériens, dont les mycobactéries.

D'autres paramètres peuvent être recherchés par le lavage broncho-alvéolaire, comme :

- **une prolifération lymphocytaire** par immuno-marquage et biologie moléculaire, en cas de suspicion de lymphome ;
- **des agents infectieux** dans certains contextes (*Pneumocystis jiroveci...*) ;
- **une étude minéralogique**, notamment de fibres asbestosiques, en complément de l'estimation de l'exposition asbestosique par l'interrogatoire professionnel ;
- **la présence de matériel anormal :** une pneumopathie à la paraffine peut être décelée par la coloration utilisant l'Oil Red « O », et une protéinose alvéolaire par la coloration au PAS (*Periodic acid Schiff*) et la microscopie électronique.

5. ÉTUDE HISTOLOGIQUE

Le diagnostic de certitude d'une PID repose sur l'histologie pulmonaire faite sur des fragments obtenus par biopsies transbronchiques per-endoscopiques ou par biopsies chirurgicales au cours d'une thoracoscopie.

Dans certains cas, les biopsies étagées de la muqueuse bronchique, et notamment d'éperons bronchiques, sont rentables dans les affections susceptibles d'altérer cette muqueuse, comme la sarcoïdose, la maladie de Wegener ou la lymphangite carcinomateuse.

La place des biopsies transbronchiques, voire pulmonaires, dans le diagnostic des PID est délicate à préciser ; celles-ci sont effectuées, en l'absence de contre-indication (âge avancé, insuffisance respiratoire, troubles de la coagulation), lorsque l'ensemble des investigations réalisées n'a pas permis d'identifier l'étiologie de la PID. Leur indication doit être pesée, car elles peuvent se compliquer de pneumothorax ou d'hémoptysie dans 5 % des cas pour les biospies transbronchiques et du décès pour les biopsies chirurgicales. De plus, les biopsies trouvent leur limite en raison de la distribution lésionnelle topographique irrégulière de la PID, les biopsies n'étant que le reflet du territoire biopsié. Le choix des sites à biopsier doit, par conséquent, être défini avec précision, dans une zone repérée sur la tomodensitométrie, dont on présume qu'elle sera représentative parce qu'elle est identique à la plus grande partie des lésions parenchymateuses. Surtout, le plus souvent les aspects histopathologiques ne sont pas spécifiques d'une affection et la confrontation à la présentation radio-clinique reste un élément fondamental du diagnostic étiologique.

6. AUTRES EXPLORATIONS

■ Biologie

Les examens standards peuvent apporter des renseignements utiles au diagnostic étiologique :

- **numération formule sanguine** : une anémie peut évoquer une hémorragie intra-alvéolaire, une hyperéosinophilie sanguine peut orienter vers une pneumopathie à éosinophiles, une lymphopénie vers un processus infectieux ou une sarcoïdose ;
- **vitesse de sédimentation, C-réactive protéine** ;
- **tests rénaux et hépatiques, créatine phosphokinas**e : leurs perturbations doivent faire rechercher une maladie systémique ;
- **bilan phospho-calcique** : une hypercalcémie et une hypercalciurie peuvent être observées en cas de sarcoïdose ;
- **électrophorèse de protéines sériques** : un pic monoclonal ou une hypogammaglobulinémie doit faire envisager un lymphome ;
- **recherche de bacilles tuberculeux** : BK tubages ; la négativation de l'intradermoréaction à la tuberculine est évocatrice d'une sarcoïdose ;
- **sérologie du virus de l'immunodéficience humaine** (VIH).

En fonction du contexte clinique, d'autres examens seront réalisés, et notamment :

- les dosages d'**angiotensine convertase**, élevés dans deux tiers des cas de sarcoïdose ;
- la recherche d'**anticorps antinucléaires** (dont anticorps anti-centromère, anti-Scl70, anti-SSA et SSB, anti-JO1, anti-ADN natifs), facteurs rhumatoïdes, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, cryoglobuline, dans le cadre d'une connectivite ou d'une vascularite ;
- la recherche de **précipitines** vis-à-vis d'antigènes susceptibles d'induire une pneumopathie d'hypersensibilité.

■ Autres examens

Des biopsies d'autres tissus (peau, ganglion...) peuvent s'avérer utiles en cas de suspicion de maladie systémique sous-jacente, de sarcoïdose ou de pathologie néoplasique.

IV. PARTICULARITÉS DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES CHRONIQUES LES PLUS FRÉQUENTES

La sarcoïdose, les PID primitives, les PID secondaires à une connectivite, les pneumoconioses et les pneumopathies d'hypersensibilité sont les plus fréquentes. Le **tableau 5** rappelle leurs particularités anamnestiques, cliniques, tomodensitométriques, au lavage broncho-alvéolaire et histologiques.

Tableau 5. Caractéristiques cliniques et paracliniques des principales pneumopathies interstitielles diffuses.

	Sarcoïdose	Pneumopathies d'hypersensibilité	PID et connectivites	Fibrose pulmonaire idiopathique	Pneumoconioses
Terrain	• Sujet jeune (<40 ans)	• Exposition antigénique : contexte environnemental (foins…)		• Sujet plus âgé (> 50 ans)	• Exposition professionnelle (durée, intensité, temps de latence)
Signes cliniques	• Signes extra-thoraciques (ganglionnaires, cutanés, oculaires, hépatospléniques)	• Signes pulmonaires rythmés par l'exposition : syndrome grippal d'apparition semi-retardée (4 à 10 h) après l'exposition	• Manifestations cliniques des connectivites sous-jacentes	• Signes pulmonaires au premier plan, et présence d'un hippocratisme digital	• Signes pulmonaires absents ou discrets
Biologie	• ↗ Angiotensine convertase	• Précipitines dirigées contre des protéines d'actino-mycètes de foin, de déjections d'oiseaux	• Auto-anticorps		
TDM-HR	• Micronodules prédominant dans la partie supérieure des champs pulmonaires • Adénopathies médiastinales	• Micronodules, hyperdensités en verre dépoli	• Hyperdensités en verre dépoli, rayon de miel	• Opacités réticulaires à prédominance sous-pleurale et bibasale, image en rayon de miel	• **Silicose** : micronodules/nodules à contours nets dans les régions postérosupérieures, adénopathies hilaires en « coquille d'œuf » • **Asbestose :** opacités linéaires basales et périphériques, plaques pleurales calcifiées
Lavage broncho-alvéolaire	• Alvéolite lymphocytaire (CD4 prédominants)	• Alvéolite lymphocytaire (> 50 % lymphocytes, dont CD8 prédominants)	• Alvéolite lymphocytaire ou neutrophilique	• Alvéolite neutrophilique ou éosino-philique	• **Silicose :** alvéolite macrophagique, corps biréfringents • **Asbestose :** alvéolite neutrophilique, corps asbestosiques
Histologie pulmonaire	• Granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires, sans nécrose caséeuse, bien limités et disposés le long des trajets vasculaires	• Lésions inflammatoires cellulaires de l'interstitium, avec granulomes histiocytaires épithélioïdes et organisation conjonctive endoluminale alvéolaire et bronchiolaire	• Pneumonie interstitielle usuelle ou non spécifique, pneumonie organisée chronique, dommages alvéolaires diffus	• Pneumonie interstitielle usuelle	• **Silicose** : granulome hyalin silicotique, macrophages chargés de particules biréfringentes • **Asbestose :** pneumonie interstitielle usuelle, corps asbestosiques

A. Pneumopathies interstitielles diffuses de cause connue

1. PNEUMOPATHIES MÉDICAMENTEUSES

De nombreux médicaments (**tableau 2**) peuvent engendrer des PID. Le diagnostic repose sur :

- l'exclusion d'une autre origine, car il s'agit toujours d'un diagnostic d'exclusion ;
- l'inventaire des traitements reçus, à la recherche d'un médicament potentiellement iatrogène pour le poumon. Ceci souligne à nouveau l'importance de l'interrogatoire ;
- la chronologie entre l'introduction du traitement et les signes pulmonaires ;
- la résolution, en règle générale, clinique et paraclinique après arrêt du traitement est un argument diagnostique de valeur.

Les examens paracliniques sont d'inégale valeur. Le lavage broncho-alvéolaire semble être l'exploration la plus utile dans cette indication ; lorsqu'il est réalisé, il peut déceler une alvéolite lymphocytaire avec, le plus souvent, une inversion du rapport CD4/CD8, mais des alvéolites neutrophilique et/ou éosinophilique sont également possibles.

2. PNEUMOCONIOSES

Les pneumoconioses sont des affections pulmonaires secondaires à des **dépôts de poussières inorganiques, minérales voire métalliques**. Le diagnostic repose sur la notion d'une exposition d'origine professionnelle, la détermination du *cursus laboris* étant ainsi cruciale, et un aspect radiologique compatible. Les deux principales pneumoconioses sont, d'une part, la silicose, et d'autre part, l'asbestose.

- **Silicose** : elle est déterminée par l'exposition professionnelle aux poussières de bioxyde de silice (travaux dans les mines, sablage, tailleurs de pierre...). La radiographie et le scanner thoraciques montrent des anomalies évocatrices :
  1) une atteinte micronodulaire diffuse, à contours nets, prédominant dans les deux tiers supérieurs des champs pulmonaires, avec parfois confluence des lésions pouvant réaliser un aspect pseudo-tumoral ;
  2) des adénopathies intra-thoraciques avec calcifications en « coquille d'œuf » sont parfois visibles.

  Si un lavage broncho-alvéolaire est réalisé, il peut déceler une alvéolite macrophagique, et surtout la présence de corps biréfringents. Enfin, l'étude histologique peut révéler la présence de nodules fibro-hyalins silicotiques.
- **Asbestose** : elle est induite par l'exposition aux poussières de fibres d'amiante (chrysolite, crocidolite...), utilisées dans de nombreuses activités (industries du ciment, automobile, chantiers navals, fabrication de matériel isolant...). La radiographie et le scanner thoraciques révèlent des lésions à type d'opacités réticulées, intralobulaires et/ou

en rayon de miel, à prédominance basale et périphérique, associées dans 80 % des cas à des plaques et/ou des calcifications pleurales. Le lavage broncho-alvéolaire peut détecter une alvéolite ainsi que la présence de fibres/corps asbestosiques.

3. PNEUMOPATHIES D'HYPERSENSIBILITÉ PAR INHALATION D'AGENTS ORGANIQUES

Elles sont consécutives à une exposition antigénique caractérisée dans un contexte environnemental particulier (exposition au foin moisi pour le « poumon de fermier », aux antigènes liés à un environnement aviaire en cas de pneumopathie des éleveurs d'oiseaux...) (**tableau 3**).

La symptomatologie est parfois rythmée par l'exposition. Le diagnostic repose sur l'anamnèse, l'imagerie radiologique, la sérologie et le lavage broncho-alvéolaire.

La radiographie et le scanner thoraciques montrent des signes très évocateurs : images micronodulaires ou réticulo-nodulaires, verre dépoli, image en « mosaïque » avec trapping expiratoire, qui sont le reflet d'une atteinte bronchiolaire et interstitielle pulmonaire (**figure 1**). Au niveau biologique, la recherche de précipitines dirigées contre les antigènes suspects (*Micropolyspora faeni*, antigènes aviaires) est positive. La numération cytologique du lavage broncho-alvéolaire montre un liquide très riche en cellules et en lymphocytes (> 50 %).

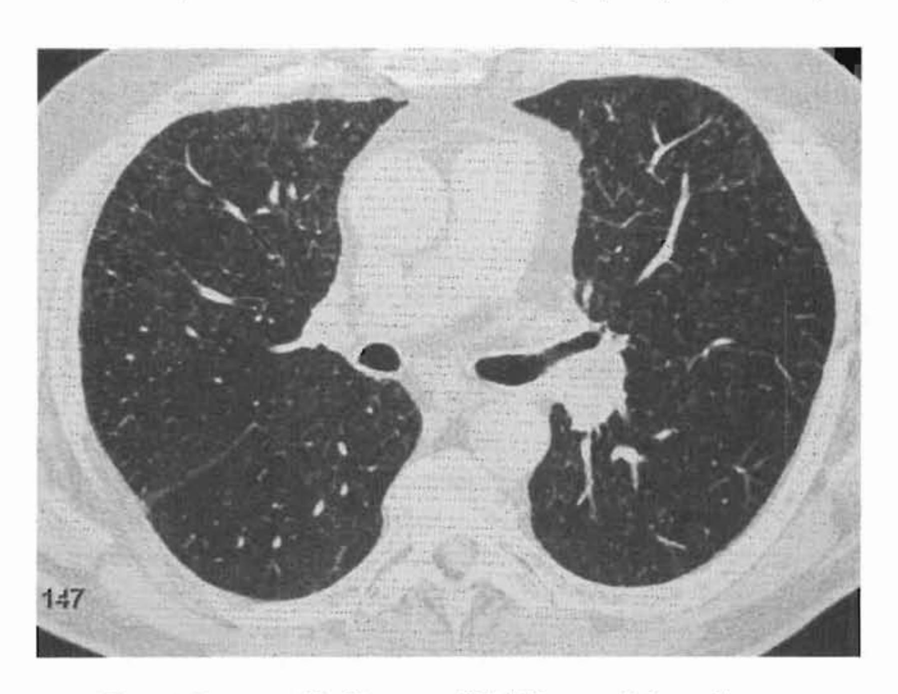


Figure 1. Pneumopathie d'hypersensibilité (éleveurs d'oiseaux) (coupe tomodensitométrique à hauteur du tiers inférieur du thorax) : micronodules périphériques associés à des zones en verre dépoli et des régions d'hyperclarté distribuées, de façon éparse, réalisant un aspect « en mosaïque ».

4. AUTRES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES DE CAUSE CONNUE

- Les PID par **prolifération carcinomateuse** (lymphangite carcinomateuse) ou lymphomateuse peuvent révéler ou compliquer l'évolution d'une prolifération tumorale.
- Les **infections pulmonaires** (bactériennes, virales, parasitaires, fungiques) peuvent aussi provoquer une PID, réalisant un tableau, aigu ou subaigu, comme la tuberculose, la pneumocystose (**tableau 4**).

B. Pneumopathies interstitielles diffuses de cause inconnue

1. SARCOÏDOSE (CF. CHAPITRE 9)

La sarcoïdose est une maladie générale d'origine inconnue, ayant une prédilection pour l'appareil respiratoire (90 % des cas), et caractérisée au plan histologique, par un granulome épithélioïde giganto-cellulaire dépourvu de nécrose caséeuse. Aucun élément clinique ou paraclinique n'étant spécifique de la sarcoïdose, le diagnostic de sarcoïdose repose sur la convergence d'arguments évocateurs, et notamment :

- l'âge de survenue inférieur à 40 ans ;
- les manifestations cliniques :
  - érythème noueux (syndrome de Löfgren), adénopathies périphériques, hépatosplénomégalie, polyarthrite, signes oculaires (uvéite, syndrome de Heerfordt associant uvéite, atteinte du VII et parotidomégalie), salivaires (tuméfaction des glandes salivaires sous-maxillaires et parotidiennes, pouvant réaliser un syndrome de Mikulicz)... ;
- la mise en évidence d'une anergie tuberculinique à l'intradermoréaction ;
- l'existence à la biologie d'une élévation du taux sérique de l'angiotensine convertase, d'une hypercalcémie/hypercalciurie ;
- les anomalies radiologiques associant : adénopathies médiastinales, images réticulo-nodulaires ou micro-nodulaires diffuses (**figure 2**) ;
- une alvéolite lymphocytaire avec augmentation du ratio CD4/CD8 au lavage broncho-alvéolaire ;
- la présence de granulomes giganto-cellulaires dépourvus de nécrose caséeuse, à l'analyse histologique bronchique ou extrathoracique (glandes salivaires accessoires +++) ;
- l'exclusion d'autres diagnostics différentiels : tuberculose, granulomatose associée à un déficit commun variable ou secondaire à un traitement.

2. PID ASSOCIÉES AUX CONNECTIVITES

Différentes connectivites peuvent être responsables de PID. Les connectivites les plus souvent en cause sont la polyarthrite rhumatoïde (1 à 30 % des cas), la sclérodermie systémique (80 % des cas) (**figure 3**), les myopathies inflammatoires idiopathiques (5 à 64 % des cas), et le syndrome de Gougerot-Sjögren (4 à 25 % des cas).

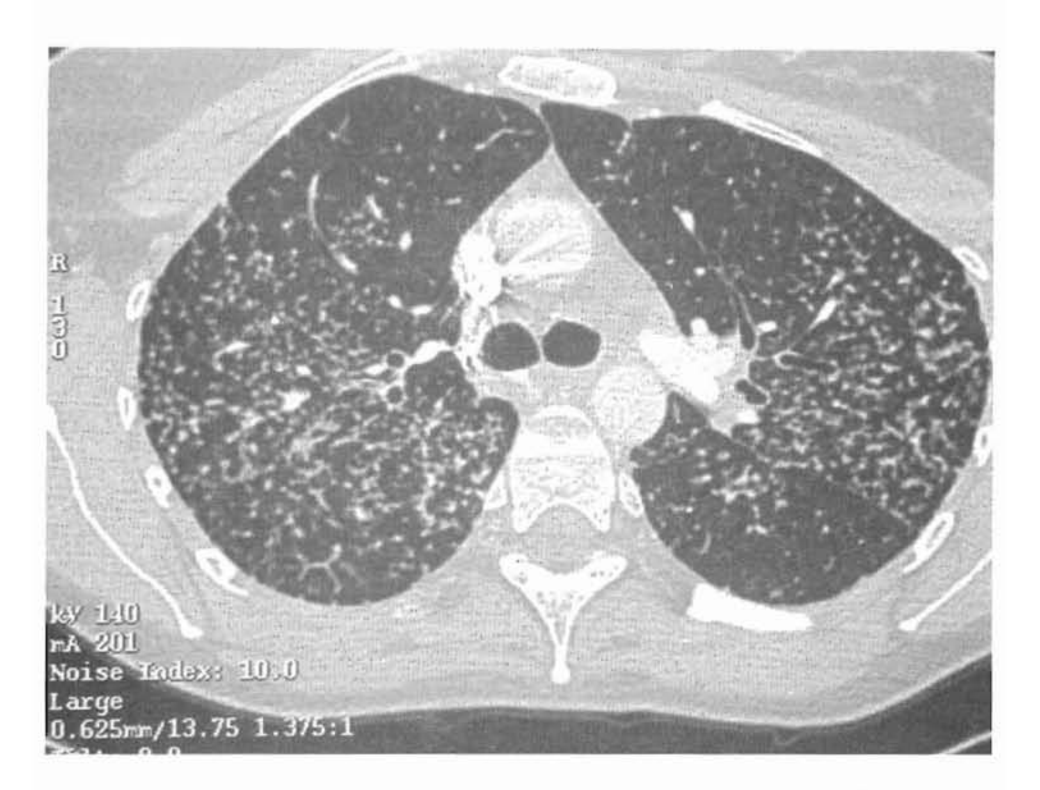


Figure 2. Sarcoïdose (coupe tomodensitométrique passant à hauteur de la bifurcation trachéale) : micronodules diffus de distribution péribronchique et sous-pleurale associés à des opacités linéaires irrégulières.



Figure 3. Sclérodermie systémique (coupe tomodensitométrique à hauteur du tiers inférieur du thorax) : images kystiques en « rayon de miel » à distribution périphérique associée à des zones en verre dépoli. Rétraction des lobes inférieurs avec bronchectasies de traction traduisant la présence d'une fibrose pulmonaire.

La PID s'inscrit, habituellement, dans le cours de l'évolution d'une maladie systémique connue, mais elle peut aussi précéder, parfois de plusieurs années, l'apparition de la connectivite. L'examen clinique complet, de même que la recherche d'auto-anticorps (anticorps antinucléaires, facteurs rhumatoïdes), afin de dépister une connectivite revêt, par conséquent, une importance majeure en cas de pneumopathie interstitielle diffuse. Le diagnostic repose également sur l'élimination des autres causes de PID rencontrées dans ce contexte (pneumopathies interstitielles diffuses iatrogènes et infections). La biopsie pulmonaire, lorsqu'elle est réalisée, permet de préciser le type des lésions pulmonaires histologiques :

- **pneumonie organisée chronique** (nom antérieur : bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée [BOOP]). Elle est définie par la présence de tissu de granulation, occupant la lumière des bronchioles et les canaux alvéolaires, constitué d'infiltrats inflammatoires non spécifiques, de follicules lymphoïdes (dépourvus de centre germinatif) ;
- **pneumopathie interstitielle usuelle**. Elle associe des lésions de fibrose collagène interstitielle et des infiltrats cellulaires lymphoplasmocytaires, et elle est déterminée par le caractère chronologiquement hétérogène des lésions d'un territoire à l'autre ;
- **pneumopathie interstitielle non spécifique** (**figure 4**), avec des lésions homogènes de fibrose collagène interstitielle et des infiltrats cellulaires composés principalement de lymphocytes ;
- **dommage alvéolaire diffus**, avec altération des cellules alvéolaires (nécrose, desquamation), œdème des parois alvéolaires et de l'interstitium, dépôts intra-alvéolaires de fibrine aboutissant à la formation de membranes hyalines et d'hémorragies alvéolaires focales.

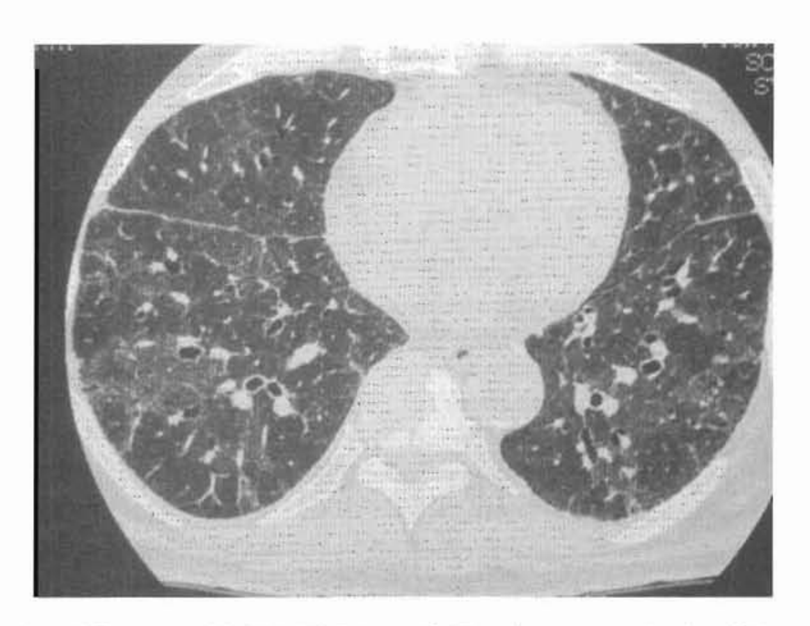


Figure 4. Pneumopathie interstitielle non spécifique (coupe tomodensitométrique à hauteur du tiers inférieur du thorax) : Plages en verre dépoli associées à des images linéaires périphériques.

Les PID demeurent une complication grave des connectivites (sclérodermie systémique, myopathies inflammatoires idiopathiques +++), dont elles représentent, aujourd'hui encore, l'une des premières causes de mortalité. De fait, l'accent doit être mis, à l'heure actuelle, sur l'importance du diagnostic précoce des pneumopathies interstitielles diffuses au cours des connectivites.

3. VASCULARITES

Les vascularites responsables de PID sont avant tout la granulomatose de Wegener (opacités en plages, nodules souvent excavés) et le syndrome de Churg et Strauss. Elles sont diagnostiquées sur :

- le contexte clinique extra-thoracique associé, avec la mise en évidence à l'examen d'un syndrome d'angéite nécrosante : purpura vasculaire, multinévrite, manifestations otorhinolaryngologiques (épisodes itératifs de sinusites ou de rhinorrhée muco-purulente et sanglante) et/ou oculaires (épisclérite, uvéite...), etc. ;
- certains examens biologiques, tels que la découverte d'une hyperéosinophilie à la numération formule sanguine, la présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles au bilan immunologique ;
- l'analyse histologique d'une localisation pulmonaire ou extra-thoracique (cutanée, neuro-musculaire...), objectivant des lésions de vascularite en rapport, dans la majorité des cas, avec une granulomatose de Wegener ou un syndrome de Churg et Strauss.

4. HISTIOCYTOSES LANGERHANSIENNES

Elles englobent un groupe d'affections caractérisées par une prolifération de cellules de Langerhans. Leur diagnostic sera étayé par un faisceau d'arguments positifs, comme :

- l'âge de survenue inférieur à 40 ans ;
- le sexe masculin (sexe ratio : 4/1) ;
- l'existence d'un tabagisme ;
- les manifestations cliniques extra-pulmonaires associées mais inconstantes :
  - osseuses, se traduisant, radiologiquement, par des lésions multiples à l'emporte-pièce localisées essentiellement au niveau des os plats (crâne, mandibules...),
  - endocriniennes (diabète insipide),
  - adénopathies, hépatosplénomégalie,
  - cutanées : lésions multiples papulo-croûteuses péri-orificielles (buccales, anales, vulvaires) ;
- un syndrome interstitiel réticulaire ou réticulo-nodulaire, prédominant dans les territoires lobaires moyens et supérieurs, associé à des images kystiques ou à des bulles, à la radiographie thoracique ; l'association de tels aspects kystique et nodulaire à la TDM-HR (**figure 5**) peut être suffisante pour retenir le diagnostic d'histiocytose pulmonaire à cellules de Langerhans ;

- une alvéolite macrophagique et une hypercellularité de cellules CD1 + > 5 % (histiocytes fixant anormalement les anticorps monoclonaux anti-CD1a, constituant le marqueur de surface des cellules de Langerhans) au lavage broncho-alvéolaire ;
- la mise en évidence aux biopsies d'une infiltration granulomateuse constituée de cellules de Langerhans, avec détection en immunohistochimie de l'antigène membranaire CD1a et en microscopie électronique de granules de Birbeck intra-histiocytaires.

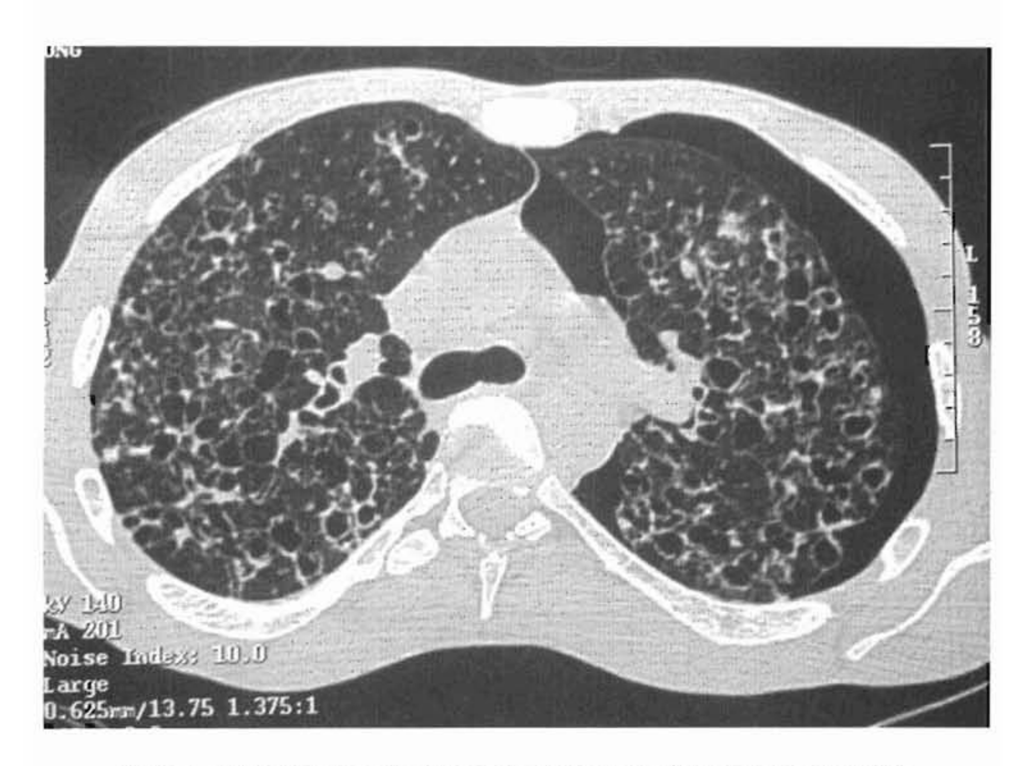


Figure 5. Histiocytose langerhansienne (coupe tomodensitométrique à hauteur de la bifurcation trachéale) : aspect multikystique associé à des nodules. Les kystes ont une distribution bilatérale et dispersée, certains ayant des parois épaissies. Cette atteinte est compliquée d'un pneumothorax.

5. LES PID PRIMITIVES

Il s'agit d'un groupe d'affections (**tableau 1**) ayant chacune une définition anatomopathologique précise. Au sein de ces diverses entités anatomo-cliniques, on individualise la fibrose pulmonaire idiopathique qui représente la forme la plus caractéristique des PID primitives par sa présentation et son évolution sévère. Elle n'a, par définition, aucun facteur étiologique identifié. Son diagnostic est déterminé par :

- l'absence de cause identifiée de PID ;
- l'âge de survenue (généralement vers la soixantaine) ;
- une symptomatologie respiratoire riche d'installation progressive (dyspnée d'effort, toux sèche, râles crépitants, hippocratisme digital) ;
- des signes radiologiques et tomodensitométriques évocateurs : opacités réticulaires, à prédominance sous-pleurale et bibasale,

images en rayon de miel, bronchectasies de traction, plages de verre dépoli (**figure 6**) ;
- un lavage broncho-alvéolaire mettant en évidence une alvéolite ;
- l'analyse histologique pulmonaire objective un aspect de pneumopathie interstitielle usuelle. Cette preuve, qui nécessite une biopsie pulmonaire chirurgicale, peut faire défaut lorsque la présentation radio-clinique est suffisamment caractéristique et/ou en cas de terrain contre-indiquant un acte chirurgical ;
- une évolution vers l'insuffisance respiratoire terminale en quelques années en dépit des tentatives de traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs.

Nous ne détaillerons pas les autres formes de pneumopathie interstitielle diffuse de cause inconnue (**tableau 1**), qui sont abordées, par ailleurs, dans un autre volume de la collection « Réussir l'ECN », aux éditions Ellipses.

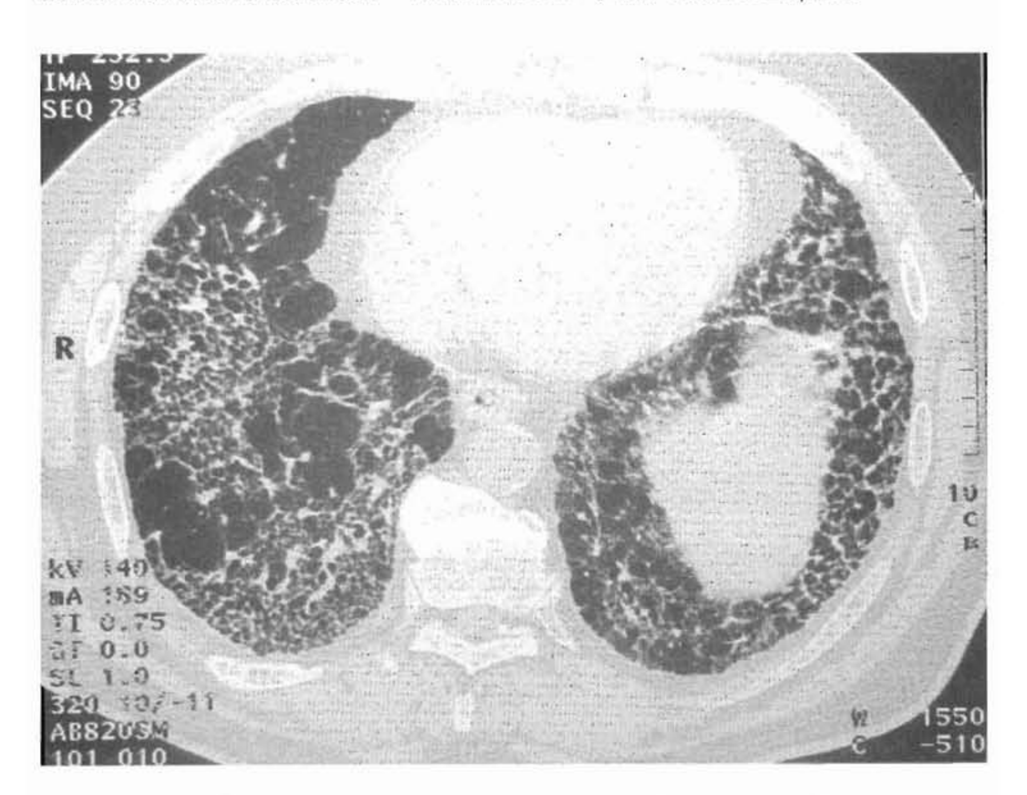


Figure 6. Fibrose pulmonaire idiopathique (coupe tomodensitométrique à hauteur du tiers inférieur du thorax) : aspect réticulaire constitué d'images linéaires irrégulières à renforcement périphérique associées à des lésions en « rayon de miel », et présence de bronchectasies par traction.

Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire
Question 124

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE
- Diagnostiquer une sarcoïdose.

I. DÉFINITION

- Affection granulomateuse multi-viscérale d'étiologie indéterminée caractérisée histologiquement par une infiltration tissulaire constituée de granulomes tuberculoïdes à cellules géantes, sans nécrose caséeuse associée.
- Polymorphisme clinique et évolutif allant d'une maladie asymptomatique guérissant spontanément à une maladie chronique invalidante, susceptible d'engager le pronostic vital.
- Atteinte thoracique (ganglions, poumons) prédominante et isolée dans 40 % des cas.
- Évolution fréquemment inférieure à 2 ans.
- Guérison spontanée sans séquelle dans plus de la moitié des cas ; mortalité 5 %, imputable aux localisations respiratoires, cardiaques ou neurologiques.

II. ÉPIDÉMIOLOGIE, PHYSIO-PATHOLOGIE

- Incidence annuelle : 10 à 20 nouveaux cas pour 100 000 habitants.
- Adultes jeunes (20 à 40 ans) touchés dans 70 % des cas ; discrète prédominance féminine (deuxième pic de fréquence en période péri-ménopausique).
- Incidence plus élevée au nord de l'Europe qu'au sud, en particulier de la forme aiguë appelée « syndrome de Löfgren ».
- Fréquence et gravité supérieures chez les sujets noirs.
- Les causes de la sarcoïdose ne sont pas connues ; elle traduirait des anomalies de l'immunité cellulaire, éventuellement génétiques (formes familiales possibles), en réponse à un ou plusieurs facteurs déclenchants exogènes, probablement infectieux mais non tuberculeux.

III. DESCRIPTION DES LOCALISATIONS VISCÉRALES DE LA SARCOÏDOSE

A. Fréquente et potentiellement grave : l'atteinte thoracique

L'atteinte thoracique (ganglions médiastinaux et/ou poumons) est observée chez 80 à 90 % des patients. Les lésions pulmonaires (pneumopathie interstitielle diffuse chronique) font courir un risque d'insuffisance respiratoire alors que les adénopathies médiastinales, non compressives, n'ont habituellement pas de gravité propre ; la présence de lésions ganglionnaires est même associée à un meilleur pronostic respiratoire.

1. SIGNES CLINIQUES

- Dyspnée d'effort, toux sèche inconstantes ; auscultation fréquemment normale même en cas d'infiltration patente à l'imagerie, râles crépitants des bases chez une minorité de malades ; absence d'hippocratisme digital.
- À un stade évolué, tableau d'insuffisance respiratoire chronique éventuellement assorti d'hypertension artérielle pulmonaire et de cœur pulmonaire chronique (cause essentielle de mortalité pour les sarcoïdoses européennes).

2. IMAGERIE

- Radiographie du thorax de face et de profil le plus souvent complétée par un scanner thoracique, plus sensible (le scanner n'est pas indispensable en cas de syndrome de Löfgren typique) ; permettent d'évaluer l'atteinte pulmonaire et de rechercher des adénopathies médiastinales associées.
- Le cliché standard permet une classification en stades radiologiques qui garde un intérêt pronostique, bien qu'elle sous-estime l'atteinte parenchymateuse : la présence d'adénopathies est un élément favorable, l'atténuation ou la disparition de l'hypertrophie ganglionnaire accompagnant souvent l'installation d'un infiltrat pulmonaire durable ; les lésions de fibrose pulmonaire sont péjoratives (**tableau 1**).
- Les adénopathies hilaires, les plus fréquentes, sont classiquement bilatérales, symétriques, volumineuses, polycycliques (**figure 1**) ; d'autres adénopathies peuvent être repérées dans les régions latéro-trachéales, inter-trachéo-bronchique ou médiastinale antérieure.
- La pneumopathie interstitielle est micronodulaire ou réticulo-micronodulaire (**figures 2 et 3**) ; bilatérale, symétrique, diffuse, elle prédomine dans les régions supérieures et moyennes des poumons ; le scanner met également en évidence des épaississements péri-bronchovasculaires ; l'intensité des lésions contraste fréquemment avec la modicité des signes cliniques.

Tableau 1. Classification radiologique des sarcoïdoses thoraciques.

	Adénopathies	**Infiltrat pulmonaire**	**Fibrose pulmonaire**	**Probabilité de résolution spontanée**
Stade 1	Oui	Non	Non	80 %
Stade 2	Oui	Oui	Non	60 %
Stade 3	Non	Oui	Non	30 %
Stade 4	Non	Oui	Oui	0 %

- Le risque de fibrose pulmonaire irréversible est corrélé à l'ancienneté de l'infiltrat interstitiel ; elle se traduit par des opacités rétractiles des lobes supérieurs avec bronchectasies de traction et ascension des hiles, plus rarement par des masses pseudo-tumorales centrales, des opacités linéaires hilo-périphériques ou des images en rayons de miel.
- Les épanchements pleuraux sont rares (3 % des cas).

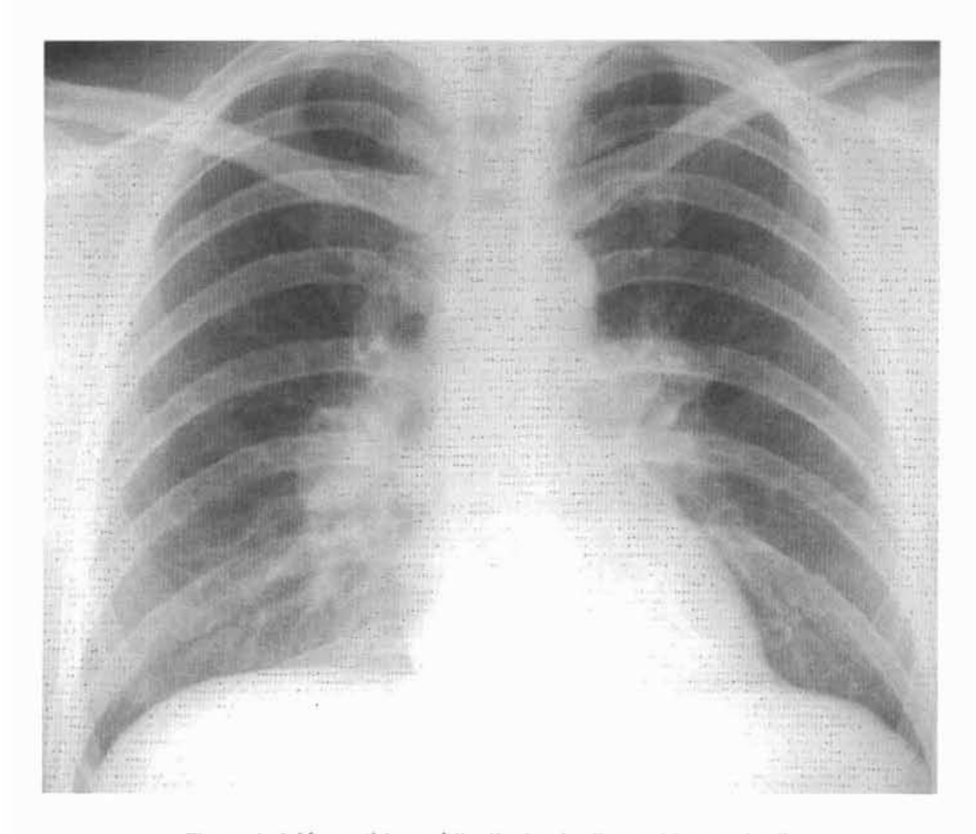


Figure 1. Adénopathies médiastinales (radiographie standard).

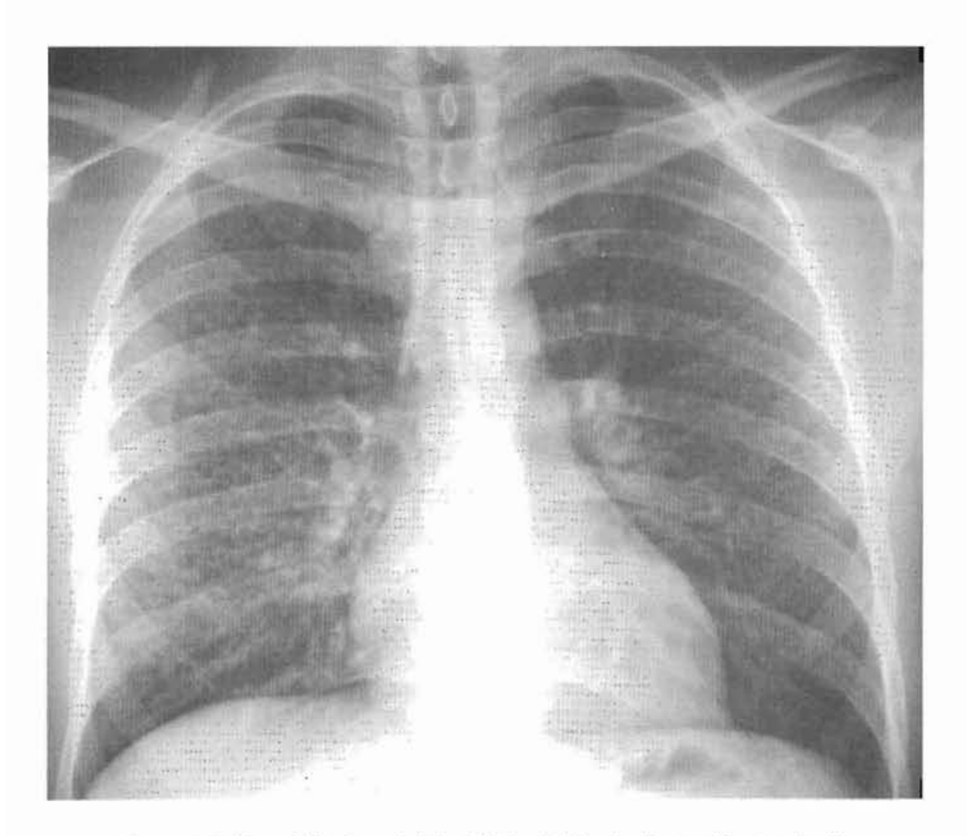


Figure 2. Infiltrat réticulo-nodulaire bilatéral diffus (radiographie standard).

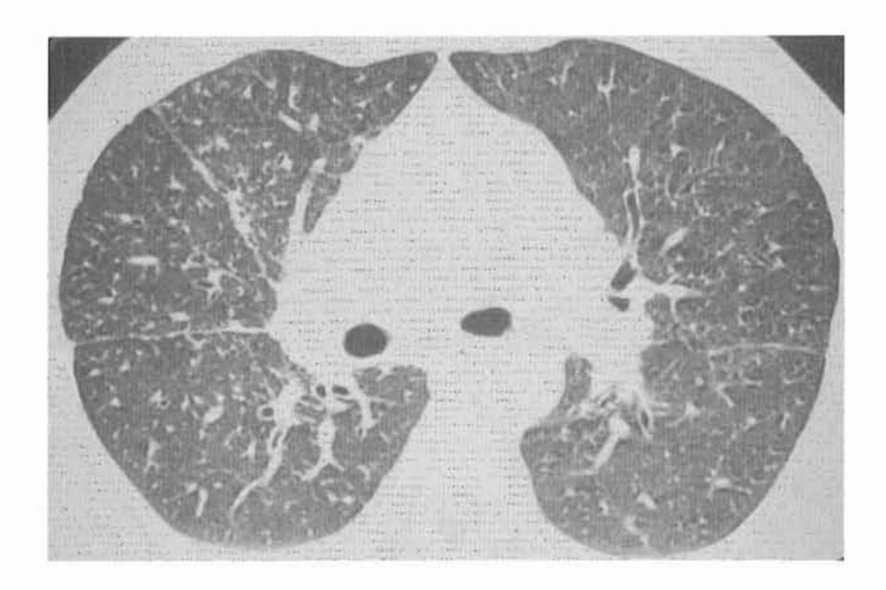


Figure 3. Infiltrat interstitiel nodulaire à évolution fibrosante (scanner).

3. BRONCHOSCOPIE, LAVAGE BRONCHO-ALVÉOLAIRE

- La constatation de lésions macroscopiques sous forme d'élevures blanchâtres disséminées est rare, leur biopsie est alors constamment positive.
- Plus fréquemment la muqueuse paraît simplement épaissie (biopsies positives dans 80 % des cas).
- Le plus souvent la muqueuse semble banale, mais les biopsies multiples systématiques comportent alors malgré tout des lésions granulomateuses dans 40 % des cas.
- Le lavage broncho-alvéolaire, dont l'intérêt diagnostique est modeste, objective précocement une hyper-cellularité modérée (< 500 000 cellules/ml) à prédominance lymphocytaire (ne dépassant pas cependant 50 %), avec augmentation du rapport T4/T8 ; à des stades plus évolués les polynucléaires neutrophiles augmentent, ce qui traduit une évolution fibrosante.

4. TESTS FONCTIONNELS RESPIRATOIRES

- Utiles pour préciser le pronostic, pour décider d'un traitement et en surveiller l'efficacité.
- Ils ne sont pas strictement corrélés à l'imagerie, et peuvent être perturbés même en l'absence d'anomalie sur le cliché standard.
- Ils objectivent une diminution des volumes pulmonaires, une altération de la capacité de transfert du monoxyde de carbone et parfois (5 % des patients) un syndrome obstructif distal ou proximal ; l'hypoxie de repos est un signe tardif.

B. Localisations fréquentes, de gravité intermédiaire

1. ATTEINTE CUTANÉE

- Présente dans 25 % des sarcoïdoses.
- Les sarcoïdes dermiques consistent en des papulo-nodules ou des placards fermes, indolores, non prurigineux, enchâssés dans le derme, de couleur variable (rouges violacés, jaunes, orangés, brunâtres), laissant apparaître à la vitropression des granulations jaunâtres ; outre une prédilection pour les zones cicatricielles (**figure 4**), ils intéressent souvent le visage et les doigts ; ils constituent un site de biopsie privilégié ; le « *lupus pernio* » correspond à un placard violacé induré de la face (joues, nez, lèvres, oreilles).
- Érythème noueux (**figure 5**) : lésion non spécifique ne comportant aucun granulome (biopsie inutile) présente exclusivement dans le cadre du syndrome de Löfgren.



Figure 4. Sarcoïdes cutanés développés sur cicatrices d'automutilation chez une patiente psychotique.



Figure 5. Érythème noueux.

2. ATTEINTE OPHTALMOLOGIQUE

- 25 % des sarcoïdoses.
- Uvéite surtout antérieure bilatérale, parfois postérieure et responsable de cécité selon la proximité de la macula.
- Parfois pauci-symptomatique, à rechercher systématiquement.
- Atteinte possible des glandes lacrymales (syndrome sec) et des conjonctives.

C. Localisations fréquentes et le plus souvent bénignes

1. ATTEINTE ARTICULAIRE ET OSSEUSE

- Arthralgies fréquentes (jusqu'à 50 % des cas), en particulier dans le syndrome de Löfgren ; concernent les grosses articulations (poignets, genoux, chevilles) ; de rythme inflammatoire ; symétriques, fugaces ; pas de fluxion patente, radiographies normales ; polyarthrite vraie avec signes inflammatoires locaux plus rare.
- Ostéite (*Perthes Jungling*) plus rare, souvent latente ; intéresse préférentiellement les petits os tubulaires des extrémités ; se traduit par une ostéolyse, des lésions kystiques ou des micro-géodes diffuses.

2. ATTEINTE GANGLIONNAIRE ET HÉPATO-SPLÉNIQUE

- Adénopathies superficielles et profondes (33 %) : de volume variable, fermes, indolores, mobiles par rapport aux plans profonds et superficiels, les adénopathies de surface (cervicales, axillaires, épitrochléennes) constituent comme les lésions cutanées un site de biopsie facile ; les adénopathies profondes ne compriment jamais les organes de voisinage ; tous les gîtes ganglionnaires peuvent être intéressés ; des calcifications intra-ganglionnaires sont parfois décelées à l'imagerie ; ces localisations n'ont pas un mauvais pronostic.
- Atteinte hépatique et splénique (20 %) : le plus souvent asymptomatique ; l'augmentation indolore du volume du foie et de la rate, homogène ou multi-nodulaire à l'imagerie (**figure 6**), est moins fréquente qu'une cholestase anictérique purement biologique (élévation de la phosphatase alcaline et de la gamma-GT dans 1 à 30 % des sarcoïdoses) ; le risque évolutif est habituellement faible.

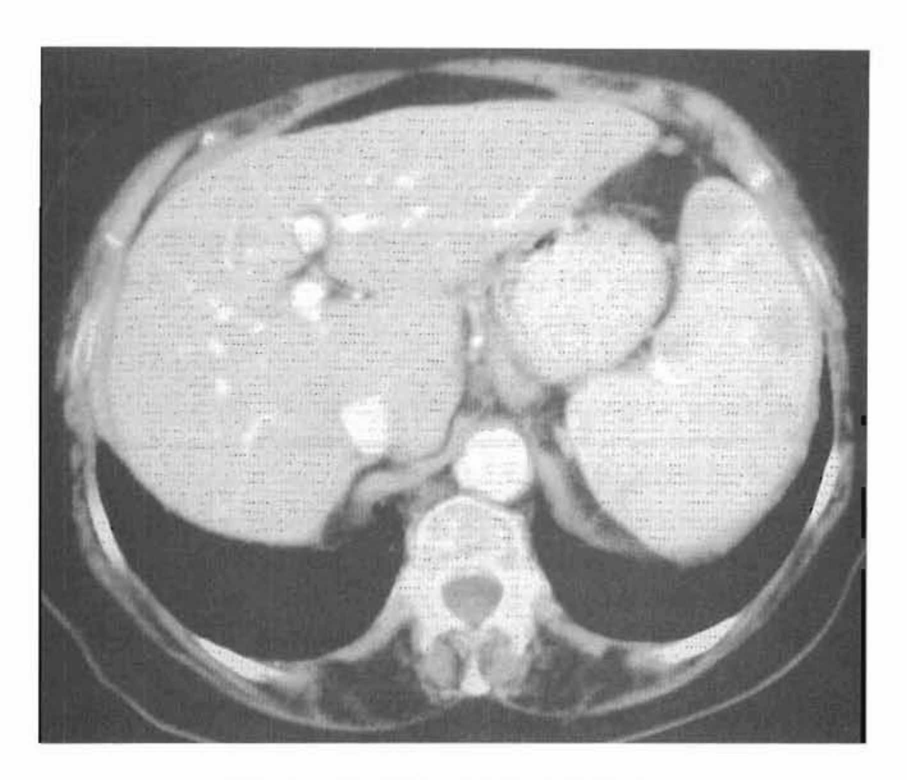


Figure 6. Splénomégalie multi-nodulaire (scanner).

D. Localisations inhabituelles mais potentiellement graves

1. ATTEINTE CARDIAQUE

- Fréquence globale 20 % ; troubles cliniques chez 5 % des malades ; elle compromet le pronostic, étant responsable de 50 % des décès.
- La myocardite granulomateuse intéresse le septum inter-ventriculaire et le ventricule gauche ; expose au risque de mort subite par trouble rythmique ou conductif ; asymptomatique trois fois sur quatre, elle peut s'exprimer par une insuffisance cardiaque congestive, des douleurs précordiales, des palpitations ou des syncopes ; pratiquer devant toute sarcoïdose un Holter-ECG à la recherche d'un bloc auriculo-ventriculaire ou intra-ventriculaire, d'extra-systoles ventriculaires, de troubles de la repolarisation, d'aspects de pseudo-nécrose ; l'échographie cardiaque doit aussi être systématique, pour détecter une hypertrophie septale ou ventriculaire, une dilatation ventriculaire, une altération de la fraction d'éjection, des dyskinésies localisées ou diffuses ; prescrite en présence de signes cliniques ou si ces examens sont anormaux, la scintigraphie au thallium révèle des hypofixations localisées caractérisées par leur amélioration paradoxale sous dipyridamole, contrairement aux cardiopathies ischémiques ; une confirmation peut être apportée par les biopsies endomyocardiques, dont la sensibilité est cependant aléatoire (20 à 30 %) du fait de la répartition hétérogène des lésions.
- Péricardite possible, souvent asymptomatique.

- Cœur pulmonaire chronique au cours des atteintes respiratoires évoluées.

2. ATTEINTE NEUROLOGIQUE

- Concerne 5 à 16 % des patients, risque vital selon les localisations.
- L'atteinte diencéphalo-hypophysaire, visualisée à l'IRM sous la forme d'une infiltration tumorale supra ou intra-sellaire, peut être responsable d'un diabète insipide ou d'un hypopituitarisme (**figure 7**).
- Ces pseudo-tumeurs cérébrales peuvent aussi être à l'origine d'hydrocéphalie, de crises convulsives, de troubles psychiques ou d'un tableau déficitaire ; leur pronostic est médiocre.
- *Atteinte méningée : méningite lymphocytaire chronique souvent asymptomatique.*
- Nerfs crâniens : paralysie faciale périphérique préférentiellement.

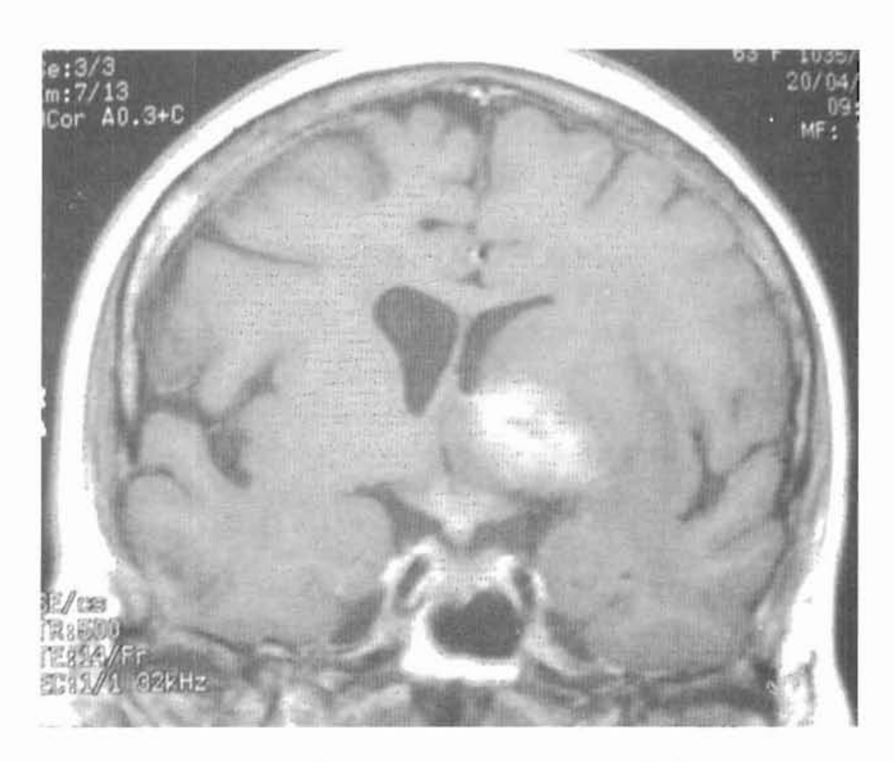


Figure 7. Lésion pseudo-tumorale capsulo-caudée gauche laminant le troisième ventricule (imagerie par résonance magnétique).

E. Localisations inhabituelles et le plus souvent bénignes

1. ATTEINTE ORL

- Rhinite croûteuse chronique.
- Infiltration laryngée exposant à un risque obstructif.
- Hypertrophie parotidienne le plus souvent bilatérale et indolore, associée dans le cadre du syndrome d'Heerfordt à une uvéite, une paralysie faciale périphérique et de la fièvre.

2. ATTEINTE MÉDULLAIRE

- Infiltration granulomateuse médullaire à l'origine de cytopénies.

3. ATTEINTE RÉNALE

- Néphropathie interstitielle granulomateuse responsable d'une insuffisance rénale.
- Lithiase ou néphrocalcinose secondaires à l'hypercalcémie et à l'hypercalciurie accompagnant la sarcoïdose.

4. ATTEINTE MUSCULAIRE

- Ne s'exprime cliniquement que dans 1 % des cas.

IV. FORMES CLINIQUES

A. Sarcoïdose aiguë : le syndrome de Löfgren

- Représente 20 à 30 % des sarcoïdoses en Europe.
- Associe fièvre, polyarthralgies, érythème noueux et adénopathies hilaires bilatérales.
- Combinaison possible à d'autres localisations pulmonaires, ophtalmologiques ou ganglionnaires.
- Un syndrome inflammatoire biologique modéré est présent, contrairement à la plupart des formes chroniques.
- Le diagnostic est basé sur la clinique et le cliché standard du thorax, une confirmation histologique n'est pas nécessaire.
- Le pronostic est spontanément favorable dans 90 % des cas.

B. Sarcoïdose chronique

1. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- Cliniques, selon la localisation : dyspnée d'effort ou toux sèche persistante révélant un syndrome interstitiel pulmonaire ; éruption cutanée ; adénopathie(s) superficielle(s) chroniques ; hépato-splénomégalie ; uvéite ; paralysie faciale périphérique.
- Histologiques : granulomatose hépatique ou ganglionnaire d'allure isolée, documentée histologiquement devant une élévation des enzymes hépatiques ou une adénopathie superficielle ; l'infiltration granulomateuse est dans ces cas souvent inattendue, et le diagnostic différentiel peut s'avérer difficile si l'on n'a pas pris la précaution de mettre systématiquement en culture un fragment du tissu prélevé.
- Fortuites, chez un sujet asymptomatique : radiographie du thorax systématique (33 % des cas, circonstance moins fréquente qu'auparavant) ou hypercalcémie inexpliquée (moins de 5 % des cas).

2. BILAN D'EXTENSION

- Son intérêt est triple : contribuer au diagnostic positif, qui suppose de multiples localisations viscérales de la granulomatose ; déterminer le site le plus accessible à une biopsie ; évaluer la gravité de l'affection.
- Les examens complémentaires à programmer systématiquement en cas de suspicion de sarcoïdose sont regroupées dans le **tableau 2**. Elles ne dispensent pas d'un examen clinique rigoureux : un petit nodule cutané négligé par le patient, aisé à prélever, peut permettre un diagnostic sobre et rapide devant une uvéite traînante.
- Place de la scintigraphie au gallium 67 : l'isotope est capté par les macrophages activés, et permet de repérer les différents sites viscéraux de la granulomatose ; des foyers d'hyperfixation sont souvent décelés au niveau des plages pulmonaires, des ganglions médiastinaux (aspect en « lambda »), des glandes exocrines du massif facial (aspect en « panda », **figure 8**) ; son apport diagnostique est limité par un manque de sensibilité et de spécificité ; cependant elle peut conforter le diagnostic et éventuellement guider un geste de biopsie dans les situations les plus difficiles, en particulier devant une sarcoïdose extra-thoracique exclusive.

Tableau 2. Examens à pratiquer dans le cadre du bilan d'extension d'une sarcoïdose.

Examen ophtalmologique
Calcémie, phosphatases alcalines, gamma-GT, NFS
Scanner thoraco-abdominal
Holter-ECG, échographie cardiaque
Tests fonctionnels respiratoires

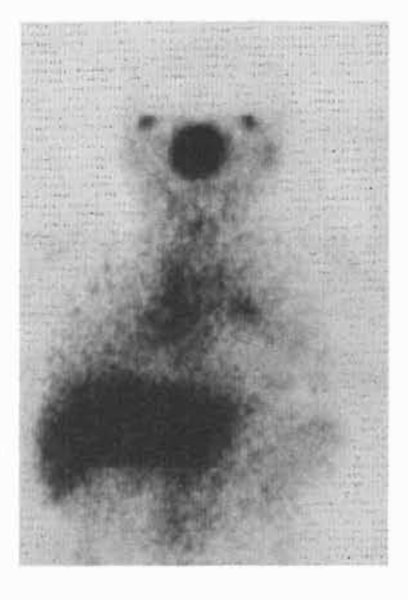


Figure 8. Foyers d'hyperfixation des glandes lacrymales et des fosses nasales donnant un aspect en « panda » (scintigraphie au gallium 67).

3. SIGNES BIOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES

- Absence habituelle de syndrome inflammatoire.
- Tendance lymphopénique.
- Hyper-gammaglobulinémie polyclonale.
- Hypercalcémie et surtout hypercalciurie liées à une hyperproduction de calcitriol par les foyers granulomateux, phosphorémie normale.
- Augmentation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, produite par les macrophages activés et les cellules épithélioïdes des granulomes (signe non spécifique).
- Signes de dysimmunité possibles (facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires, anticorps ant-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) ; assez fréquente thrombophilie liée à la présence d'anticorps anti-phospholipides.
- La négativité de l'intradermo-réaction à la tuberculine constitue un signe classique mais d'utilité diagnostique discutable.

4. SIGNES HISTOLOGIQUES

■ Sites de biopsie

- Choisi en fonction de la probabilité clinico-radiologique de l'atteinte, de l'accessibilité de l'organe, de la rentabilité habituelle du prélèvement et du risque inhérent au geste.
- À proposer au patient après information détaillée et exposition du rapport bénéfice-risque.
- Organes-cibles potentiels : peau, glande salivaire accessoire, adénopathies périphériques, bronches, adénopathies médiastinales (par médiastinoscopie), foie, poumon.
- Un arbre décisionnel est proposé dans le **tableau 3**.

Tableau 3. Diagnostic histologique de sarcoïdose, choix du site de biopsie : algorithme décisionnel.

1	Y a-t-il des lésions cutanées évocatrices (en dehors de l'érythème noueux, qui ne correspond pas à une localisation cutanée de sarcoïdose) ? Examiner attentivement le tégument, en particulier au niveau des cicatrices.
2	Y a-t-il des adénopathies superficielles, en particulier jugulo-carotidiennes ou épitrochléennes ?
3	Dans la négative, essayer d'obtenir le diagnostic par une biopsie de glande salivaire accessoire.
4	En cas d'échec, procéder à une bronchoscopie assortie de biopsies bronchiques multiples (au moins 3) et trans-bronchiques, même en l'absence d'anomalie pulmonaire à l'imagerie.
5	En dernier recours, organiser une biopsie viscérale profonde guidée par la présentation clinique : • Biopsie d'adénopathie médiastinale sous médiastinoscopie • Biopsie pulmonaire sous vidéo-thoracoscopie • Biopsie hépatique en cas de cholestase anictérique • Autres sites par voie percutanée : rein, adénopathies rétro-péritonéales...

■ **Le granulome sarcoïdosique**

- Il s'agit d'un conglomérat de cellules épithélioïdes, de cellules géantes et de quelques lymphocytes constituant un follicule central autour duquel sont disposés en couronne d'autres lymphocytes (B et T-CD8+) ; ce **granulome épithélio-giganto-cellulaire est appelé « tuber-culoïde »** par analogie avec le granulome tuberculeux ; les cellules épithélioïdes ne sont pas d'origine épithéliale mais correspondent à des macrophages activés, et contribuent à la cohésion du granulome par leurs expansions cytoplasmiques ; les cellules géantes multinucléées, ou cellules de Langhans, sont formées par fusion de plusieurs cellules épithélioïdes ; il n'y a pas de nécrose caséeuse au sein du granulome sarcoïdosique, mais une nécrose fibrinoïde centrale est possible.

C. Sarcoïdoses sur terrains particuliers

1. ENFANT

- Fréquence des signes généraux, articulaires, oculaires et abdominaux.
- Atteinte pulmonaire inaugurale rare avant 4 ans.

2. FEMME ENCEINTE

- Amélioration pendant la grossesse.
- Risque de poussée évolutive après l'accouchement.

V. DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFÉRENTIEL

A. Syndrome de Löfgren

- Tableau clinico-radiologique caractéristique, signature histologique non indispensable.

B. Formes chroniques

1. DIAGNOSTIC POSITIF

- Il repose sur les éléments suivants :
  - tableau clinique, biologique et radiologique évocateur ;
  - au mois deux localisations viscérales décelables ;
  - dont au moins une confirmée histologiquement (granulome tuberculoïde sans nécrose caséeuse) ;
  - absence d'autre cause de granulomatose.
- Les signes généraux (fièvre, amaigrissement) sont peu fréquents au cours de la sarcoïdose, en dehors du syndrome d'Heerfordt et des formes associant hépato-splénomégalie et adénopathies profondes ;

leur prédominance doit inciter à la prudence et faire évoquer les causes infectieuses ou néoplasiques des granulomatoses diffuses.

- Se souvenir par ailleurs que la sarcoïdose est exceptionnelle avant l'âge de 10 ans, rare après 40 ans chez l'homme et après 60 ans chez la femme.

2. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

La sarcoïdose, granulomatose pluri-viscérale d'étiologie indéterminée, constitue par définition un diagnostic d'élimination. Il est donc d'une importance capitale, quelles que soient les circonstances cliniques, biologiques ou d'imagerie qui conduisent à proposer une biopsie (bronchique, ganglionnaire, hépatique ou autre) et même si ces circonstances ne sont pas *a priori* évocatrices d'une granulomatose, d'organiser le prélèvement de façon à pouvoir l'exploiter de façon optimale : étude histologique standard mais aussi analyse bactériologique avec mise en culture, et conservation en vue d'un éventuel immuno-phénotypage dans le cas où un processus tumoral serait identifié.

Les granulomatoses systémiques à distinguer de la sarcoïdose sont :

- D'**origine infectieuse** :
  - **tuberculose** : négativité de la coloration de Ziehl (information immédiate) et surtout de la mise en culture sur milieu spécifique (information différée à 2 ou 3 mois). La présence d'une nécrose caséeuse exclut la sarcoïdose, mais celle d'une nécrose fibrinoïde ou l'absence de nécrose n'éliminent pas la tuberculose, principal diagnostic différentiel de la sarcoïdose ;
  - **autres infections** : mycobactéries non tuberculeuses, brucellose, syphilis, parasitoses, maladie de Whipple ;
  - liées à un déficit immunitaire : VIH, déficit immunitaire commun variable (hypogammaglobulinémie innée).
- D'**origine inflammatoire**, accompagnant des connectivites :
  - vascularites : granulomatose de Wegener ; les biopsies ORL n'objectivent parfois que des lésions de granulome et non la vascularite elle-même ; des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, une capillarite glomérulaire sont souvent présents ;
  - maladie de Crohn accompagnée de lésions granulomateuses extra-digestives (foie, ganglions).
- D'**origine néoplasique** : réaction granulomateuse au contact d'un lymphome ou d'une tumeur solide (s'assurer que le bloc biopsique a été étudié en totalité).
- D'**origine toxique** : la bérylliose ; les poumons mais aussi le cœur, le foie, la rate, la peau peuvent être intéressés ; l'atteinte pulmonaire est plus rapide et sévère qu'au cours de la sarcoïdose ; rechercher un contexte d'exposition professionnelle : travail en fonderie, dans la récupération ou le recyclage des métaux, dans les industries utilisant des alliages comme l'automobile, l'armement, l'aéronautique, l'électronique ; un test de transformation lymphoblastique en présence de béryllium est disponible et peut contribuer au diagnostic.

- **Iatrogènes** : granulomatoses disséminées après BCG-thérapie intra-vésicale.

VI. PRONOSTIC, SURVEILLANCE

A. Syndrome de Löfgren

- Évolution favorable 9 fois sur 10.
- Les arthralgies et l'érythème noueux régressent en 6 semaines en moyenne, les adénopathies médiastinales en 6 à 24 mois.
- Rechutes dans 6 % des cas, passage à la chronicité dans 8 % des cas.

B. Formes chroniques

- 5 % d'atteintes extra-thoraciques graves au moment du diagnostic. Évolution par poussées et rémissions spontanées.
- 30 % de formes chroniques évolutives.
- 15 % de séquelles définitives.
- Mortalité 1 à 5 % : insuffisance respiratoire, hypertension artérielle pulmonaire, atteintes cardiaques et neurologiques.
- Les éléments de bon pronostic sont recensés dans le **tableau 4**.
- **Conduite pratique de la surveillance** : indispensable tous les 3 mois pendant 2 ans après le diagnostic, et tant que des adénopathies persistent ; annuellement pendant 3 ans après rémission en cas d'atteinte pulmonaire.

Tableau 4. Facteurs de bon pronostic des sarcoïdoses chroniques.

Âge inférieur à 40 ans
Sujets de race blanche
Caractère récent des symptômes (moins de 2 ans)
Présence d'adénopathies médiastinales
Absence d'atteinte pulmonaire, cardiaque, neurologique

CHAPITRE 10 ➤ IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

Module 8. Immunopathologie –
Réaction inflammatoire
Question 126

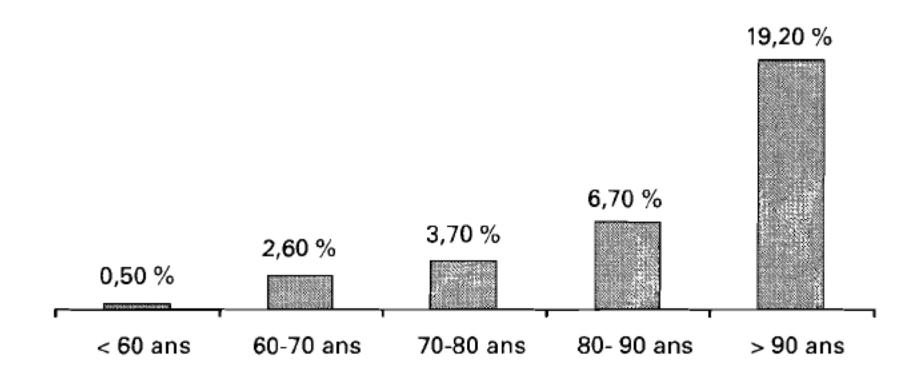
OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Diagnostiquer une immunoglobuline monoclonale.

Une immunoglobuline monoclonale désigne une immunoglobuline constituée du même type de chaîne lourde (alpha, gamma, mu...) et du même type de chaîne légère (kappa ou lambda). Le terme de gammapathie monoclonale fait référence à la migration des immunoglobulines monoclonales au niveau de l'aire des gammaglobulines sur l'électrophorèse des protides. ***Une gammapathie monoclonale témoigne de la prolifération d'un clone de plasmocytes producteurs d'une immunoglobuline monoclonale et peut être révélatrice d'une hémopathie maligne (myélome, maladie de Waldenström, lymphome...).*** Cependant le caractère monoclonal n'est pas synonyme de malignité. Lorsqu'une hémopathie maligne est éliminée, l'appellation de ***Gammapathie Monoclonale de Signification Indéterminée*** ou MGUS (pour *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*) est retenue.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

La fréquence des gammapathies monoclonales est d'environ 1 % dans la population générale. Cette fréquence augmente avec l'âge : elle est de 2 à 4 % entre 70 et 80 ans et peut atteindre 19 % chez les plus de 90 ans.



II. CIRCONSTANCES RÉVÉLATRICES

La découverte est souvent fortuite ou dans des circonstances cliniques ou biologiques conduisant à la réalisation d'une électrophorèse des protides plasmatiques :

- Cliniques :
  - altération de l'état général ;
  - douleurs osseuses, fractures pathologiques, tassements vertébraux ;
  - infections récidivantes ;
  - syndrome tumoral (adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie) ;
  - syndrome d'hyperviscosité (asthénie, céphalées, vertiges, troubles de la conscience, saignements...) ;
  - manifestations systémiques (amylose, purpura vasculaire, phénomène de Raynaud, neuropathie périphérique).
- Biologiques :
  - syndrome sédimentaire avec élévation isolée de la VS sans syndrome inflammatoire ;
  - hypercalcémie ;
  - anémie ;
  - insuffisance rénale.

III. NOSOLOGIE DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES

Les gammapathies monoclonales peuvent être classées en trois grands cadres nosologiques : gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), hémopathies malignes, gammapathies associées à une pathologie non lymphoïde.

A. Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

Elles correspondent à plus de 50 % des cas de gammapathies monoclonales. ***Une MGUS est définie comme une gammapathie monoclonale sans aucun signe clinique ou biologique de myélome, de maladie de Waldenström, d'amylose ou d'une autre hémopathie maligne.*** La distribution isotypique des MGUS montre une prédominance des Ig G (70 % Ig G, 12 % Ig A, 15 % Ig M, 3 % bi-clonales). La chaîne légère est kappa dans 2/3 des cas. Dans la mesure où le risque évolutif est estimé à 1 % par an, ***les MGUS doivent être considérées comme des états pré-néoplasiques.***

Les critères diagnostiques de MGUS sont principalement biologiques :

- taux du composant monoclonal inférieur à 30 g/l (quelque soit le type d'immunoglobuline) ;
- plasmocytose médullaire inférieure à 10 % ;
- protéinurie de Bence-Jones négative ou inférieure à 1 g/24 heures ;

- absence de lésions osseuses sur les radiographies standards (crâne, humérus, rachis dorsal et lombaire, bassin, fémurs) ;
- calcémie et créatininémie normales ;
- suivi évolutif supérieur à 1 an.

B. Hémopathies malignes

Les gammapathies monoclonales de type Ig G et Ig A doivent être distinguées des gammapathies monoclonales de type Ig M.

1. GAMMAPATHIE MONOCLONALE IG G ET IG A

Le principal diagnostic est le **myélome multiple**. Les critères diagnostiques communément admis sont ceux du SWOG (**tableau 1**). Ils sont basés sur la plasmocytose médullaire, le taux du composant monoclonal sérique ou urinaire, le taux des immunoglobulines polyclonales et les radiographies osseuses.

Des critères actualisés ont été proposés en 2003 par le Groupe International d'Étude du myélome (**tableau 2**). Ils font appel à la plasmocytose médullaire, au taux de composant monoclonal sérique et à l'existence d'éventuelles atteinte organique.

Tableau 1. Critères diagnostiques du myélome multiple (*South West Oncology Group*) 1987.

Critères majeurs :
• Plasmocytome tissulaire à la biopsie
• Plasmocytose médullaire supérieure à 30 %
• Pic monoclonal avec un taux : Ig G > 35 g/l, Ig A > 20 g/l
• Protéinurie de Bence-Jones > = 1 g/24 heures en l'absence d'amylose
Critères mineurs :
• Plasmocytose médullaire entre 10 et 30 %
• Pic monoclonal avec taux inférieurs à ceux des critères majeurs
• Lésions osseuses typiques
• Taux des immunoglobulines normales diminuées : Ig G < 6 g/l, Ig A < 1 g/l, Ig M < 0,5 g/l
Diagnostic retenu si :
• Au moins 1 des critères majeurs associé à au moins 1 des critères mineurs
• Au moins 3 critères mineurs dont plasmocytose médullaire > 10 % et pic monoclonal

2. GAMMAPATHIE MONOCLONALE IG M

Le principal diagnostic est ***la maladie de Waldenström définie par l'association d'une gammapathie monoclonale Ig M > 5 g/l et d'une infiltration lymphoplasmocytaire avec fibrose réticulinique à la biopsie ostéomédullaire***.

Les autres hémopathies malignes associées à l'existence d'une gammapathie monoclonale sont résumées dans le **tableau 3**.

Tableau 2. Résumé des critères diagnostiques définis par le Groupe International d'Étude du Myélome.

	MGUS	Myélome asymptomatique	Myélome symptomatique
Taux du composant monoclonal	< 30 g/l	> 30 g/l	Pas de valeur seuil
Plasmocytose médullaire	< 10 %	> 10 %	Pas de valeur seuil
Atteinte organique*	-	-	+
	Absence d'arguments clinique et biologique pour une hémopathie maligne B		
	Tous les critères nécessaires	Un seul critère nécessaire	

*Atteinte organique	
Hypercalcémie	> 0,25 mmol/l par rapport à normale > 2,75 mmol/l
Insuffisance rénale	Créatininémie > 173 mmol/l
Anémie	Hémoglobine < 2 g/dl par rapport à normale Hémoglobine < 10 g/dl
Lésions osseuses	Lacunes osseuses Ostéoporose avec fracture pathologique compressive
Autres	Syndrome d'hyperviscosité Amylose Infection bactérienne à répétition (>2 épisodes en 12 mois)

Tableau 3. Nosologie des gammapathies monoclonales.

Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)
• Ig G, Ig A, Ig M, Ig D
• Gammapathie biclonale
• Protéinurie de Bence-Jones idiopathique
Hémopathie maligne
Dyscrasies plasmocytaires malignes :
• Myélome multiple indolent (SMM)
• Myélome multiple symptomatique
• Myélome multiple non sécrétant
• Leucémie à plasmocytes
• Syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammapathie monoclonale, lésions cutanées)
• Amylose primaire AL
• Plasmocytome solitaire osseux
• Plasmocytome extra osseux
Syndrome lymphoprolifératif malin :
• Maladie de Waldenström
• Lymphome malin
• Leucémie lymphoïde chronique
Maladie des chaînes lourdes μ, γ, α
Gammapathie monoclonale associée à une pathologie non lymphoïde
Infection
Maladie hépatique chronique
Maladie auto-immune
Déficit immunitaire
Néoplasie

3. GAMMAPATHIES MONOCLONALES ASSOCIÉES À UNE PATHOLOGIE NON LYMPHOÏDE

Certaines pathologies non lymphoïdes ont été décrites comme favorisant l'apparition de gammapathie monoclonale. Les affections en cause sont principalement de quatre types : infections, maladies auto-immunes, hépatopathies, certains déficits immunitaires.

■ Infections

Toutes les infections peuvent être associées à l'existence d'une gammapathie monoclonale. Les infections aiguës sont habituellement responsables de

gammapathies monoclonales transitoires. En revanche, les infections chroniques peuvent être responsables de gammapathies monoclonales permanentes. Elles peuvent être d'origine bactérienne (endocardite, ostéomyélite, salmonellose), parasitaire et surtout virale. ***Trois virus semblent avoir un rôle privilégié : EBV, CMV (gammapathies monoclonales transitoires) et VIH (gammapathies monoclonales permanentes). Le virus de l'hépatite C est également fréquemment associé à l'existence d'une gammapathie monoclonale pouvant avoir une activité de type cryoglobulinémie.***

■ Hépatopathies chroniques

La plupart des hépatopathies chroniques quelle qu'en soit l'étiologie, (nutritionnelle, auto-immune, virale...) peuvent s'accompagner d'une gammapathie monoclonale.

■ Maladies auto-immunes

La pathologie la plus souvent en cause est le syndrome de Goujerot-Sjögren primitif. Dans ce contexte, la gammapathie monoclonale est parfois révélatrice d'un syndrome lymphoprolifératif venant compliquer l'évolution du syndrome de Goujerot-Sjögren. D'autres associations sont possibles notamment avec le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, certaines vascularites...

■ Déficits immunitaires

Un déficit immunitaire primitif ou acquis peut être associé à une gammapathie monoclonale. Les plus habituels sont l'infection par le VIH et les transplantations d'organes ou de moelle. Le plus souvent, ces dernières disparaissent spontanément. Des facteurs semblent influencer leur apparition : l'âge du malade, l'intensité et la durée de l'immunosuppression, les infections virales et l'importance des stimulations antigéniques liées au greffon.

■ Autres pathologies associées

Des associations plus rares sont décrites avec des néoplasies solides, la maladie de Gaucher, la protéinose alvéolaire...

IV. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

A. Confirmation et caractérisation de la gammapathie monoclonale

L'**électrophorèse des protides plasmatiques** (EPP) permet la détection des gammapathies monoclonales sous la forme d'une bande étroite migrant dans la région des gammaglobulines (figure 1) parfois dans la région des β, ou exceptionnellement dans les α2-globulines. *L'électrophorèse en gel d'agarose est la technique de référence.* La quantification du pic est plutôt effectuée sur l'EPP que par dosage pondéral des immunoglobulines.

L'**immunofixation** (figure 2) est indispensable pour confirmer l'existence d'une immunoglobuline monoclonale et pour sa caractérisation (type de chaîne lourde, type de chaîne légère). Elle a supplanté l'immunoélectrophorèse.

La recherche de chaînes légères urinaires (**protéinurie de Bence-Jones)** repose sur la mise en évidence de l'excrétion d'une chaîne légère d'immunoglobuline dans les urines par électrophorèse et immunofixation.

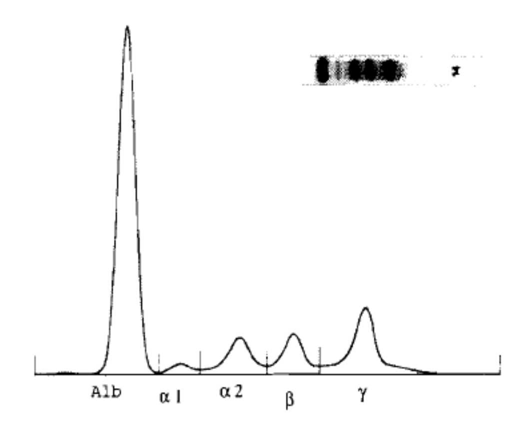


Figure 1. Électrophorèse des protides sériques : pic dans la région des gammaglobulines.

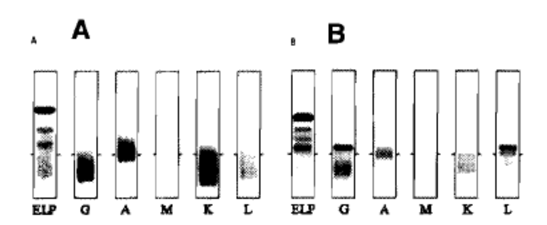


Figure 2. Immunofixations.

2A : immunofixation normale
2B : présence d'une gammapathie monoclonale Ig G lambda (bande en L)

B. Enquête étiologique

La découverte d'une gammapathie monoclonale nécessite une enquête étiologique. Le principal diagnostic différentiel est celui d'une hémopathie maligne. L'examen clinique est une étape essentielle de l'enquête étiologique. Il doit rechercher des signes orientant vers une hémopathie maligne : adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie, douleurs osseuses, asthénie, sueurs nocturnes, infections à répétition, épistaxis... Il faut également rechercher des signes orientant vers l'existence d'une amylose (AL) : modification de la voix, augmentation du volume de la langue, stéatorrhée, paresthésies, fragilité cutanée...

Lorsque le patient est symptomatique, l'enquête étiologique est simple, orientée par la clinique et le type du composant monoclonal :

- Ig G, Ig A, chaînes légères urinaires : myélome multiple ;
- Ig M : Maladie de Waldentröm, lymphome malin non hodgkinien.

Chez un patient asymptomatique et dont l'examen clinique est normal, la distinction entre MGUS et hémopathie maligne est parfois difficile. Le bilan étiologique comporte en première intention :

- hémogramme ;
- calcémie ;
- créatininémie ;
- dosage pondéral des immunoglobulines ;
- dosage de la β2-microglobulinémie ;
- recherche d'une protéinurie et caractérisation par immunofixation en cas de positivité.

L'enquête étiologique est ensuite poursuivie en fonction du type d'immunoglobuline monoclonale et du taux du composant monoclonal.

- **si le taux du composant monoclonal Ig G, Ig A ou Ig M est inférieur à 20 g/l** :
  - aucune enquête complémentaire n'est nécessaire immédiatement ;
- si le taux du composant monoclonal Ig G ou Ig A est supérieur à 20 g/l :
  - myélogramme,
  - bilan radiologique osseux ;
- si le taux du composant monoclonal Ig M est supérieur à 20 g/l :
  - biopsie ostéo-médullaire,
  - scanner abdominal,
  - recherche d'une cryoglobulinémie.

En cas de signes cliniques évocateurs d'amylose, il est nécessaire d'effectuer un prélèvement biopsique (biopsie des glandes salivaires accessoires, graisse sous cutanée...) avec coloration au rouge Congo.

Lorsque la gammapathie monoclonale constitue un phénomène d'accompagnement d'une pathologie non hématologique, les explorations peuvent être limitées.

V. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- **Pseudo gammapathie monoclonale :**

  Tout pic à l'électrophorèse des protides ne correspond pas à une immunoglobuline monoclonale (**figure 3**).
- **Gammapathies polyclonales :**

  Il existe une élévation des gammaglobulines (**figure 4**) mais sans pic. Les étiologies sont rappelées dans le **tableau 4**.

Dans ces deux situations, l'immunofixation permet de redresser le diagnostic en montrant un aspect strictement normal.

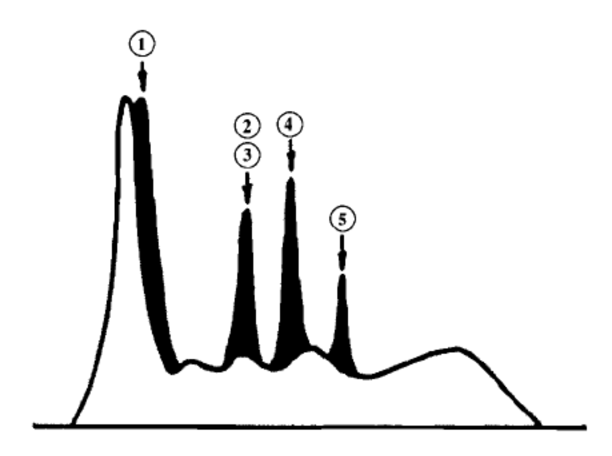


Figure 3. Pseudo gammapathies monoclonales.

1 : pré albumine
2 : hyper-α2 globulinémie liée à un syndrome inflammatoire ou à un syndrome néphrotique
3 : hyperlipidémie
4 : complexe hémoglobine-haptoglobine ou hypertranferrinémie
5 : fibrinogène (erreur technique : prélèvement sur anticoagulant au lieu d'un tube sec)

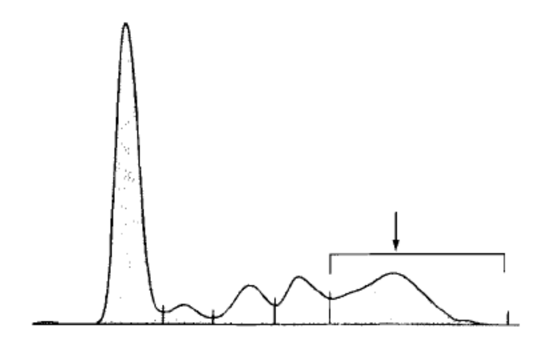


Figure 4. Hypergammaglobulinémie polyclonale.

Tableau 4. Étiologies de gammapathies polyclonales.

Infections :
• Foyers bactériens chroniques
• Viroses (hépatites virales, mononucléose infectieuse, CMV)
• Parasitoses (toxoplasmose, paludisme, trypanosomiase)
Hépatopathies aiguës et chroniques
Maladies systémiques :
• Syndrome de Goujerot-Sjögren
• Lupus
• Anémie hémolytique auto-immune,
• Cryoglobulinémie

• Sarcoïdose
Hémopathies :
• Lymphome malin non hodgkinien
• Maladie de Hodgkin
• Métaplasie myéloïde
• Syndrome myélodysplasique
Maladie de Berger
Maladie de Gaucher
Malnutrition

VI. PRISE EN CHARGE

A. MGUS

Les MGUS doivent être considérées comme des états pré-néoplasiques.

L'abstention thérapeutique est préconisée sauf dans les cas ou l'immunoglobuline monoclonale est responsable par elle même de manifestations pathologiques : cryoglobulinémie, neuropathie périphérique...

La surveillance clinique et biologique doit être régulière compte tenu du risque évolutif. ***Ce risque de transformation maligne estimé à 1 % par an persiste avec le temps***.

La surveillance est basée sur des critères cliniques et biologiques :

- **cliniques** : état général, douleurs osseuses, syndrome tumoral ;
- **biologiques** : hémogramme, calcémie, créatininémie, électrophorèse des protides, protéinurie.

La répétition de l'immunofixation n'est pas nécessaire au cours du suivi.

La surveillance doit être semestrielle initialement puis annuelle en cas de stabilité pendant 2 ans.

B. Hémopathie maligne

Le traitement dépend du type de l'affection et de son caractère symptomatique ou asymptomatique.

- **Myélome** :

  La classification de Salmon et Durie permet d'évaluer la masse tumorale et l'existence de complications (**tableau 5**).

  Les myélomes de stade I sont surveillés alors que les myélomes de stade II et III sont traités par chimiothérapie dont l'intensité dépend de l'âge du patient :

  - moins de 65 ans : chimiothérapie par voie veineuse selon le protocole VAD puis intensification par Melphalan fortes doses sous couvert d'une autogreffe de moelle ;

- plus de 65 ans : chimiothérapie par voie orale par Melphalan – Prednisone.

- **Maladie de Waldenström** :
Traitement en cas de syndrome tumoral important ou de retentissement sur l'hémogramme (Chlorambucil, Fludarabine...).

Tableau 5. Classification de Salmon et Durie.

Stade I - Myélome de faible masse tumorale
Tous les critères suivants sont présents :
1 - Hémoglobine > 100 g/l
2 - Calcémie < 120 mg/l (3 mmol/l)
3 - Absence de lésion osseuse ou un plasmocytome osseux isolé
4 - Taux d'Ig monoclonale faible : IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l
Protéinurie de Bence Jones < 4 g/24 h
Stade II - Myélome de masse tumorale intermédiaire
Ne répond à la définition ni du stade I, ni du stade III.
Stade III - Myélome de forte masse tumorale
Présence d'au moins un des critères suivants :
1 - Hémoglobine < 85 g/l
2 - Calcémie > 120 mg/l (3 mmol/l)
3 - Lésions osseuses multiples
4 - Taux élevé d'Ig monoclonale : IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l
Protéinurie de Bence Jones > 12 g/24 h
Sous classification
• **Stade A :** fonction rénale préservée (créatininémie < 20 mg/l ou 180 µmol/l)
• **Stade B :** insuffisance rénale (créatininémie = 20 mg/l ou 180 µmol/l). Myélome

CHAPITRE 11 ➤ ATHÉROME : ÉPIDÉMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE. LE MALADE POLY-ATHÉROMATEUX

Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire Question 128

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES
- Expliquer l'épidémiologie et les principaux mécanismes de la maladie athéromateuse et les points d'impact des thérapeutiques.
- Préciser les localisations préférentielles et l'évolution naturelle de la maladie athéromateuse.
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours d'un malade poly-athéromateux.

I. MALADIE ATHÉROMATEUSE : PHYSIOPATHOLOGIE

A. Définitions

L'athérosclérose, dont la définition est anatomique, est l'association d'une sclérose à des dépôts lipidiques riches en cholestérol dans la paroi vasculaire (athérome). Elle réalise une *atteinte diffuse de nombreux territoires artériels*, les trois principaux étant les territoires coronaire, cérébrovasculaire et des membres inférieurs. Les processus physiopathologiques au niveau de la plaque athéroscléreuse sont identiques quelle que soit la localisation, rendant indispensable une *prise en charge globale* de la maladie.

L'athérome résulte de l'interaction des cellules sanguines (monocytes/macrophages – lymphocytes) et vasculaires (cellules endothéliales – cellules musculaires lisses) perturbées par la présence de lipoprotéines de faible densité (LDL), qui doivent être modifiées (oxydées) pour devenir nocives.

La formation d'une chape fibreuse autour des dépôts lipidiques va aboutir à l'athérosclérose ; l'intégrité de la chape fibreuse étant un élément déterminant dans la *stabilité de la plaque.*

L'athérothrombose associe à l'athérosclérose une réaction thrombotique, faisant intervenir les plaquettes (agrégation plaquettaire).

B. Genèse de la plaque athéromateuse

Elle fait intervenir plusieurs stades évolutifs successifs : la **strie lipidique**, la **lésion fibro-lipidique** et la **plaque compliquée**. Cette évolution est résumée sur le **tableau 1** :

1. PÉNÉTRATION ET ACCUMULATION DES LIPOPROTÉINES DANS L'INTIMA

À l'origine du processus athéromateux, les LDL pénètrent dans la paroi à travers l'endothélium et s'accumulent dans l'intima, en raison d'un déséquilibre entre les flux d'entrée et de sortie. Ce déséquilibre peut résulter d'une augmentation de la perméabilité endothéliale, d'une diminution de celle de la média ou de la présence de molécules tels les protéoglycanes ou le collagène qui fixent les LDL. Des facteurs hémodynamiques (pression, turbulence...) influent le transport des LDL à travers la paroi. Les conditions circulatoires locales déterminent la topographie hétérogène des plaques d'athérome, qui apparaissent de façon privilégiée sur certains sites (courbures, bifurcations, origines des branches, là où le frottement et les forces de cisaillement sont faibles).

Tableau 1. Stades anatomiques de l'athérosclérose.

Type I	Macrophages spumeux isolés	Très fréquents dès la naissance, pas d'épaississement intimal
Type II	Strie lipidique	Présence de lipides intracellulaires (+++ macrophages), se voit chez l'enfant, Épaississement intimal minime, pas de réduction du diamètre vasculaire
Type III	Lésion « intermédiaire »	Apparition de dépôts lipidiques extra-cellulaires
Type IV	Formation du cœur lipidique	Regroupement des lipides intracellulaires pour former le centre athéromateux
Type V	Plaque athéroscléreuse	Apparition de la fibrose qui « isole » le centre lipidique de la lumière artérielle. Des manifestations cliniques peuvent apparaître dès ce stade
Type VI	Plaque compliquée	Conséquences des ruptures de la plaque, pouvant entraîner des manifestations d'instabilité (occlusion artérielle aiguë ou subaiguë) ou des hématomes organisés et incorporés dans la plaque qui vont aboutir à un rétrécissement de la lumière artérielle

2. RECRUTEMENT DES MONOCYTES CIRCULANTS ET TRANSFORMATION EN MACROPHAGES ET EN CELLULES SPUMEUSES

Normalement l'endothélium a les propriétés d'inhiber l'adhésion des monocytes. Il existe donc une étape initiale de dysfonction endothéliale avec expression accrue de molécules d'adhésion (VCAM1 : *vascular cell adhesion molecule*, ICAM 1 : *intercellular adhesion molecule*), qui dépend grandement de la présence de LDL oxydées dans l'intima. Après adhésion, les monocytes pénètrent dans l'espace sous-endothélial et se transforment en macrophages. Ces derniers produisent de nombreuses cytokines qui emballent le processus ; induisent une **situation inflammatoire locale** et l'expression par les cellules de la plaque de métalloprotéinases qui peuvent dégrader la plaque (et donc favoriser son insta-

bilité). Ces cytokines induisent une inflammation chronique, phénomène pathogénique majeur au cours de l'athérosclérose. Ces dernières (TNF alpha, interleukines-1, 6, 7, 8, 12, interféron gamma...) participent à la formation et à la progression de la plaque, notamment en favorisant la réponse fibroproliférante et l'athérothrombose (IL1 et TNF alpha diminuant par exemple les propriétés antithrombotiques des cellules endothéliales). À l'inverse, d'autres cytokines (interleukines-2, 4, 10, 13) ont une action anti-inflammatoire locale. Par ailleurs, la présence de lymphocytes T au sein des plaques témoigne de la réponse immune de l'agression de la paroi vasculaire.

Pour se transformer en cellules spumeuses, les macrophages captent de grandes quantités de LDL, par le biais d'un **récepteur spécifique** (dont le ligand est l'apolipoprotéine B), qui est soumis à une régulation négative (c'est-à-dire que lorsque la concentration en LDL augmente dans la cellule au-delà d'un certain seuil, la synthèse des récepteurs cesse et la captation et l'internalisation décroissent). Il existe cependant une autre voie de captation des LDL, non soumise à une régulation négative passant par un récepteur appelé **récepteur « scavenger »** (éboueur), qui reconnaît les LDL qui ont subi une oxydation. Ce récepteur capte et internalise les LDL oxydées, proportionnellement à leur concentration dans le milieu extra-cellulaire.

3. FORMATION DU CENTRE ATHÉROMATEUX ET DE LA CHAPE FIBREUSE

Les lipides de la plaque sont d'abord essentiellement intracellulaires puis extra-cellulaires. Ils se regroupent alors pour former un amas appelé centre lipidique ou centre athéromateux. La constitution d'une chape fibreuse (cicatricielle) périphérique isole le centre lipidique de la lumière vasculaire. La chape fibreuse est constituée de cellules musculaires lisses (qui ont migré dans l'intima à partir de la média à travers la limitante élastique interne et proliféré sous l'influence de facteurs de croissance tels le PDGF : platelet derived growth factor) et de protéines de la matrice extra-cellulaire (protéoglycanes, collagène, élastine). Cette réaction de croissance est tributaire d'un changement de phénotype des cellules musculaires lisses artérielles qui passent d'un phénotype « contractile » à un phénotype « secrétoire ». L'intégrité de la chape fibreuse est un élément déterminant de la stabilité des plaques d'athérosclérose.

C. Évolution de la plaque athéromateuse

L'évolution de la plaque d'athérosclérose se déroule sur de nombreuses années. Au terme de cette évolution, elle atteint un stade symptomatique sous forme le plus souvent de manifestations ischémiques. Pour induire des symptômes, il faut habituellement que la plaque soit responsable d'une sténose réduisant la lumière artérielle de plus de 50 %

1. PROGRESSION DE LA PLAQUE

Ce processus est très long. La sténose artérielle est la résultante des deux composantes de la plaque (centre lipidique/fibrose), les plaques évoluées étant

souvent la conséquence de l'incorporation de matériel thrombotique formé lors d'une rupture silencieuse.

2. REMODELAGE ARTÉRIEL

L'augmentation du volume d'une plaque n'entraîne pas nécessairement d'effet proportionnel sur la lumière artérielle. Dans un premier temps, le développement de la plaque dans la paroi peut être compensé par une augmentation du diamètre du vaisseau (remodelage compensateur). À un stade de plus, d'autres formes de remodelage, ayant *a priori* des conséquences néfastes, se mettent en place (remodelage constrictif) : remodelage négatif avec diminution du calibre du vaisseau en regard de la plaque.

3. ÉVOLUTION ANÉVRYSMALE

Dans certains cas, les segments athéroscléreux vont évoluer vers la formation d'anévrysmes. Des données récentes impliquent des anomalies de la média (peut être en partie héréditaire) et certaines métalloprotéinases qui détruiraient et désorganiseraient les fibres d'élastine et les éléments structuraux de la matrice extra-cellulaire.

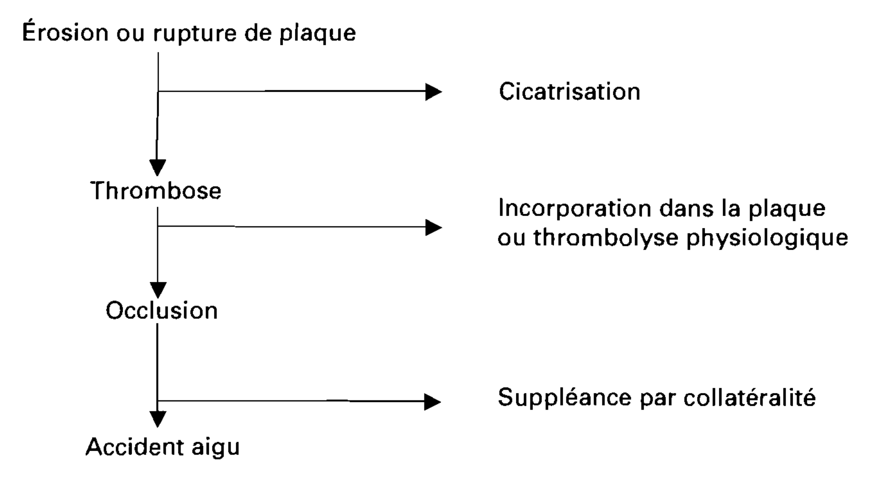
4. ANOMALIES DE LA VASOMOTRICITÉ

Normalement l'endothélium répond aux diverses stimulations en produisant de l'acide nitrique (NO), puissant relaxant des cellules musculaires lisses (vasodilatation). En cas de dysfonction, les différents agonistes stimulent directement les cellules musculaires lisses sans production de NO d'où une tendance à une vasoconstriction, voire même à des spasmes vasculaires.

5. ACCIDENTS AIGUS

La gravité de l'athérosclérose tient au **risque permanent d'accident aigu, qui implique un processus thrombotique.** L'origine de l'accident aigu est pratiquement toujours un phénomène mécanique : la rupture ou l'érosion de plaque, avec comme conséquence un phénomène de thrombose (implication des plaquettes puis du système de coagulation). L'évolution peut être spontanément résolutive, être à l'origine d'un rétrécissement de la lumière ou d'une occlusion de l'artère.

D. Physiopathologie des accidents athéroscléreux aigus



1. FACTEURS DE RUPTURE DE PLAQUE

- **Facteurs extrinsèques** : certains facteurs extrinsèques peuvent favoriser la survenue de rupture telle une poussée d'HTA ou un effort important.
- **Facteurs intrinsèques** : ils sont les plus importants et correspondent à un enjeu physiopathologique et thérapeutique majeur. L'aspect qualitatif de la plaque est important, plus la plaque est riche en lipides plus la chape fibreuse est fine et donc fragile, l'inverse étant bien évidemment un facteur de stabilité. La solidité de la chape fibreuse est aussi un point essentiel avec deux facteurs la modulant : a) la production de matrice extra-cellulaire (leTGF bêta stimule la production de collagène et donc stabilise la plaque, l'interféron gamma produit par les lymphocytes T l'inhibe et donc induit une fragilité de la plaque) et b) les mécanismes de dégradation (équilibre au sein de la plaque entre les métalloprotéinases qui la dégrade et les inhibiteurs des métallinoprotéinases qui la stabilise). D'autres facteurs semblent intervenir telles l'apoptose, la rupture des néovaisseaux ou même certaines infections.

2. FACTEURS DE PROCESSUS THROMBOTIQUE SUR LA PLAQUE

L'érosion ou la rupture d'une plaque est le point de départ de l'évolution thrombotique dont l'importance est variable, absente dans de nombreux cas, mais parfois à l'origine d'une agrégation plaquettaire et d'un thrombus qui peut être totalement occlusif. Certains facteurs extrinsèques favorisent cette réaction regroupant des anomalies des plaquettes, du système de coagulation de la fibrinolyse ou de facteurs rhéologiques. À l'inverse des facteurs intrinsèques (facteur tissulaire par exemple) jouent également un rôle prépondérant.

II. MALADIE ATHÉROMATEUSE : ÉPIDÉMIOLOGIE

La maladie athéromateuse est une affection diffuse touchant tous les territoires vasculaires. Parmi ceux-ci, les cardiopathies ischémiques, l'angor instable, les accidents vasculaires cérébraux et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs sont les plus fréquents.

Elle représente la première cause de mortalité en France, à l'origine de près de 170 000 décès chaque année (32 % des décès) et la troisième cause des décès prématurés après les tumeurs et les morts violentes ; avant 65 ans, 12 % des décès féminins et 16 % des décès masculins (soit 16 000 par an) lui sont imputables.

Les décès prématurés par cardiopathie ischémique sont l'apanage de l'homme (44 % des décès liés à cette localisation surviennent avant l'âge de 65 ans, contre moins de 5 % des décès féminins), alors que les décès par maladies cérébro-vasculaires surviennent dans leur très grande majorité au-delà de 65 ans (87 % chez les hommes, 95 % chez les femmes).

L'incidence des infarctus est estimée à 110 000 à 120 000 par an et celles des accidents vasculaires cérébraux à environ 130 000 par an, avec une diminution de l'incidence des épisodes coronariens aigus notamment dans les trois régions françaises (communauté urbaine de Lille, Bas-Rhin, Haute Garonne) participant à l'étude épidémiologique MONICA, en grande partie grâce aux progrès thérapeutiques et à une meilleure prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire.

III. LE PATIENT POLY-ATHÉROMATEUX

La maladie athéromateuse est une affection diffuse touchant tous les territoires vasculaires. pour laquelle de très nombreux facteurs de risque ont été identifiés : hyperlipidémie [hypercholestérolémie (LDL-cholestérol +++) mais aussi hypertriglycéridémie, hypertension artérielle, tabagisme, diabète, obésité notamment les formes sévères et ou abdominales, hyperhomocystéinémie], avec un impact différent en fonction des localisations symptomatiques de la maladie. La plupart des patients souffrant de cette maladie chronique sont poly-athéromateux, c'est à dire porteurs d'une atteinte athéromateuse d'au moins deux territoires artériels différents, cliniquement symptomatiques ou non asymptomatiques.

A. Associations lésionnelles

L'athérosclérose longtemps silencieuse, apparaît très précocement au cours de la vie, notamment au niveau coronarien comme le souligne les études autopsiques, réalisées chez des sujets décédés accidentellement, avec un pourcentage de la surface intimale pathologique, de stries lipidiques et de plaques fibreuses, augmentant progressivement avec l'âge tant au niveau coronarien qu'aortique thoracique ou abdominal ; cette atteinte encore asymptomatique est corrélée à l'importance et au nombre de facteurs de risque cardio-vasculaire. De fait, lorsqu'un territoire artériel est atteint de manière symptomatique (coronaires,

carotides, artères des membres inférieurs, aorte), d'autres peuvent l'être de façon asymptomatique ou infraclinique définissant ainsi le patient polyvasculaire.

La fréquence des localisations athéromateuses en fonction de la localisation symptomatique est résumée dans le tableau ci-dessous (**tableau 2**).

Tableau 2

Localisation symptomatique	Cœur	Carotide (sténose > 70 %)	Artériopathie	Aorte
Cœur	-	2,8 à 8,5 % corrélation avec la sévérité de la coronaropathie	6 à 39 %	Ascendante : 17-30 % Crosse : 80 % Descendante : 90 %
Carotide	30 à 50 %	-	13 à 19 %	Anévrysme aorte abdominale : 10 à 18 %
Artériopathie	40 à 90 %	15 à 20 %	-	Anévrysme aorte abdominale (> 30 mm) : 10 à 18 %

1. EN CAS DE LÉSIONS CORONARIENNES « INAUGURALES »

Dans cette situation l'athérosclérose des autres axes vasculaires est significativement augmentée par rapport à une population témoin indemne de manifestations d'origine coronarienne, avec cependant une fréquence variable selon l'atteinte artérielle considérée et la manière dont elle est recherchée.

■ Association avec une atteinte de la carotide

Cette association privilégiée est connue de longue date grâce aux études autopsiques. Bien que fréquemment associées, ces deux localisations évoluent de manière différente. S'il est classique d'objectiver des lésions coronaires en cas d'athérosclérose cervico-céphalique, l'inverse n'est pas vrai. Globalement, en cas d'insuffisance coronarienne symptomatique une sténose carotidienne supérieure à 50 % est constatée avec une fréquence variant de 2 à 39 %. Les études montrent que, si l'atteinte carotidienne est fréquente, une sténose significative supérieure à 70 % n'est présente que chez 3 à 8 % des patients porteurs d'une insuffisance coronarienne symptomatique. Cependant, sa recherche doit être envisagée avant toute chirurgie cardiaque chez les sujets de plus de 60 ans, chez ceux porteurs d'une artériopathie athéromateuse des membres inférieurs ou chez les sujets ayant un antécédent d'endartériectomie carotidienne ou d'accident neurologique.

■ Association avec des lésions aortiques

Cette association concerne essentiellement les lésions athéromateuses de l'aorte ascendante, de la crosse et de l'aorte abdominale mais aussi les anévrismes aortiques. L'atteinte de l'aorte ascendante est très fréquemment constatée lors des examens par échographie cardiaque par voie trans-œsophagienne. La fréquence de cette localisation explique la possibilité d'emboles de cristaux de cholestérol lors de gestes endo-vasculaires et permet de rappeler que ces lésions peuvent être à l'origine d'embolies distales notamment au niveau cérébral, et

qu'en cas de sténose carotidienne, près d'un tiers des accidents ischémiques cérébraux objectivés ne sont pas attribuables à cette dernière.

Bien que coexistant le plus souvent avec d'autres manifestations athérothrombotiques, les anévrismes de l'aorte abdominale ne sont plus considérés comme une simple complication de l'athérothrombose, mais comme la résultante de lésions primitivement aggravées par l'athérothrombose. Chez les patients souffrant d'une insuffisance coronarienne, si l'incidence des anévrismes de l'aorte semble supérieure à celle de la population générale, l'échographie abdominale ne doit pas être systématique en l'absence d'anomalies cliniques. En revanche, d'un point de vue médico-économique, son intérêt est justifié chez les sujets coronariens, tabagiques de plus de 65 ans avec une artériopathie des membres inférieurs ou une sténose carotidienne.

■ Association avec une sténose de l'artère rénale

La fréquence de cette association chez les patients coronariens est difficile à évaluer avec exactitude. Cependant il est fréquent de découvrir fortuitement une sténose de l'artère rénale lors d'exploration vasculaire. En revanche, la possibilité d'une sténose de l'artère rénale doit être évoquée s'il existe un souffle systolo-diastolique péri-ombilicale, en cas d'hypertension artérielle à début brutal ou d'emblée sévère, d'hypertension artérielle résistante ou s'aggravant secondairement ou encore associée à une insuffisance rénale organique ou survenant sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, ou encore en cas d'œdèmes aigus du poumon transitoires chez le sujet âgé. Le premier examen à envisager sera une échographie-doppler des artères rénales.

■ Association avec des lésions artérielles des membres inférieurs

Si la grande majorité des patients souffrant d'une artériopathie des membres inférieurs présentent une atteinte multifocale, des données récentes insistent sur la prévalence et le rôle pronostique de l'artériopathie chez le coronarien. La prévalence de l'artériopathie chez ces patients est plus importante que celle de la population générale (6 à 39 % versus 0,8 à 6,7 %), fonction cependant des critères diagnostiques (données d'interrogatoire, d'examen clinique ou prise de pressions distales). La présence d'une artériopathie associée, témoin d'une maladie athéromateuse plus sévère s'accompagne d'une mortalité coronarienne accrue. De même la présence d'un index systolique bas (< 0,9) chez des patients souffrant d'une insuffisance coronarienne s'accompagne d'une mortalité cardio-vasculaire à 6 ans accrue.

2. EN CAS DE LÉSIONS CAROTIDIENNES « INAUGURALES »

■ Association avec une insuffisance coronarienne

Cette association a été particulièrement étudiée du fait du risque potentiel induit par un éventuel geste chirurgical, même si aujourd'hui ce type de chirurgie ne représente pas un risque chirurgical majeur. Globalement l'incidence de l'atteinte coronarienne en cas de sténose de la carotide est d'environ 50 %. Ces chiffres doivent être interprétés en tenant compte d'une part des populations con-

sidérées et d'autre part des critères diagnostiques de l'insuffisance coronarienne qui sont en règle cliniques anamnestiques et parfois électrocardiographiques. L'association semble moins fréquente en cas de sténose peu serrée, mais n'est pas liée à l'âge ou au sexe.

■ Association avec une artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Comme pour l'atteinte coronarienne la fréquence de l'association est fonction des critères diagnostiques retenus. Dans la plupart des études la prévalence de l'artériopathie est sous évaluée chez les patients ayant une sténose carotidienne symptomatique car les critères sont le plus souvent cliniques, ne prenant pas en compte l'index systolique. Or une baisse de ce dernier définissant l'artériopathie infraclinique est un facteur de morbidité cardio-vasculaire accrue notamment en cas de sténose carotidienne.

■ Association avec un anévrisme de l'aorte abdominale

Cette association est importante à connaître car il apparaît que l'incidence des anévrismes de l'aorte abdominale est plus élevée chez les patients présentant une sténose carotidienne. De fait, d'un point de vue médico-économique, il est intéressant de rechercher un anévrisme de l'aorte abdominale chez tout patient ayant une sténose carotidienne.

3. EN CAS D'ARTÉRIOPATHIE DES MEMBRES INFÉRIEURS « INAUGURALE »

Le caractère multifocal de la maladie athéromateuse est particulièrement net chez les patients souffrant d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs comme en témoignent la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire associées. La mortalité chez les patients souffrant d'une claudication intermittente est multipliée par 2 à 3 par rapport à celle d'une population témoin. À cinq et quinze ans après le diagnostic d'artériopathie, la mortalité (trois fois sur quatre liée à une atteinte coronarienne ou cérébro-vasculaire) est respectivement de 30 et 70 % versus 10 à 30 % dans une population témoin. De plus, il est aujourd'hui admis que la baisse de l'index systolique est un facteur de prédictif indépendant de mortalité cardio-vasculaire.

■ Association avec une atteinte coronarienne

Il s'agit d'une association privilégiée représentant le risque majeur de mortalité précoce et tardive dans une population chirurgicale. Les différentes études objectivent chez les patients souffrant d'une claudication intermittente, des données anamnestiques, cliniques ou électrocardiographiques d'une insuffisance coronarienne associée dans 40 à 60 % des cas, et ce même si la symptomatologie d'effort peut être limitée par la claudication. En fait la fréquence de l'atteinte coronaire dépend des moyens mis en œuvre pour la dépister. Si on se limite aux antécédents cliniques et aux anomalies électrocardiographiques, une atteinte coronarienne est objectivée chez environ 50 % des patients souffrant d'une artériopathie. Une épreuve d'effort, lorsqu'elle possible, en dépiste un plus grand nombre, tout comme la coronarographie, posant alors le problème de la prise en

charge thérapeutique de lésions asymptomatiques. En cas de recherche par coronarographie systématique la prévalence atteint 90 %.

La sévérité de l'artériopathie est très étroitement liée au risque coronarien.

En fait, chez ces patients le problème essentiel est de savoir s'il faut envisager une attitude de recherche et de traitement systématiques d'une maladie coronaire ou au contraire assurer une prise en charge conventionnelle, en considérant que tout patient souffrant d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs est un coronarien potentiel. **L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ne doit plus être considérée comme une contre-indication relative aux bêta-bloquants**, mais au contraire comme une excellente indication du fait du bénéfice en terme de morbidité et de mortalité cardio-vasculaire.

■ Association avec une sténose carotidienne

Bien que moins documentée, la prévalence d'une atteinte carotidienne semble accrue chez les patients souffrant d'artériopathie. Les facteurs prédictifs de découverte d'une sténose asymptomatique de plus de 50 % sont un âge supérieur à 65 ans, une HTA ou la présence d'un souffle systolique.

■ Association avec un anévrisme de l'aorte

Si la présence d'une artériopathie oblitérante est excessivement fréquente (plus de 85 %) en cas d'anévrisme de l'aorte, l'inverse est beaucoup plus rare variant de 6 à 10 %. La population à risque chez laquelle un dépistage systématique doit être envisagé en cas d'artériopathie est l'homme, de plus de 65 ans, tabagique.

■ Association avec une sténose de l'artère rénale

Elle est mieux connue du fait de l'opacification des artères rénales lors des artériographies des membres inférieurs pré-opératoires. En cas d'atteinte aortique, une sténose de l'artère rénale est présente dans 20 à 30 % des cas, en cas de lésions d'artériopathie oblitérante symptomatique sa fréquence varie de 10 à 40 %.

B. Le patient poly-athéromateux : approche diagnostique pratique

Si les différentes études confirment bien le caractère polyvasculaire du patient athéromateux symptomatique, l'essentiel chez ces patients va être, outre la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la localisation vasculaire symptomatique, d'une part la recherche et la prise en compte des facteurs de risque vasculaire et d'autre part la réalisation d'un bilan vasculaire systémique pragmatique tenant compte des réalités médico-économiques.

LE BILAN VASCULAIRE

Un bilan polyvasculaire (**tableau 3**) devra être systématiquement envisagé du fait de la possibilité d'atteinte simultanée de plusieurs territoires dans le but de ne pas méconnaître une localisation encore asymptomatique nécessitant une prise en charge spécifique. Quel que soit le motif de consultation, l'objectif du médecin est de rechercher les signes cliniques et parfois paracliniques qui tradui-

sent l'atteinte artérielle des autres territoires. De fait, il importe d'apprécier l'état des artères des membres inférieurs, des carotides, des coronaires et de rechercher un éventuel anévrisme de l'aorte abdominale.

Tableau 3. Approche vasculaire pragmatique du polyvasculaire.

	Cœur	Carotide	Aorte	Membres inférieurs
Clinique	Interrogatoire ECG	Souffle carotidien Examen neurologique (AIT, séquelles)	Palpation	Recherche d'une atteinte iliaque Index systolique
Echo-doppler	-	Dépister sténose > 70 %	+ appréciation du diamètre	si lésions iliaques ou si index systolique < 0,7
Éventuellement après avis spécialisé	Épreuve d'effort Holter-ECG Échographie de stress Coronarographie	Doppler transcrânien TDM cérébral IRM cérébral	TDM Angio-IRM Angiographie	Angiographie Angio-IRM

■ État artériel des membres inférieurs

Si le diagnostic est souvent évoqué à l'interrogatoire par l'existence d'une symptomatologie d'effort (claudication), il faut savoir que la plupart des patients souffrant d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs sont asymptomatiques. Quoiqu'il en soit, la prise des pressions distales et la palpation et l'auscultation des artères fémorales permettront d'affirmer le diagnostic et guideront la stratégie thérapeutique. La mesure de la pression artérielle aux deux chevilles, élément clé du diagnostic de l'artériopathie, doit être un geste de routine. La valeur observée sera rapportée à la pression humérale systolique permettant de calculer l'index systolique. Les explorations ultrasonographiques permettront une évaluation plus fine de l'étendue et de la sévérité des lésions athéromateuses, mais il faut garder à l'esprit qu'en l'absence de suspicion clinique d'atteinte proximale (souffle systolique, asymétrie ou abolition du pouls fémoral) ou en cas d'index systolique > 0,75, dans la majorité des cas le traitement sera exclusivement médical.

■ Recherche d'un anévrisme de l'aorte

La palpation abdominale doit être systématique à la recherche d'un anévrisme de l'aorte abdominale. Cependant l'examen clinique n'est pas toujours suffisant et dans ce cas il ne faut pas hésiter à demander un examen échographique. La population à risque est cependant bien définie : homme, de plus de 65 ans, tabagique, avec artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique ou non ou encore, antécédent familial d'anévrisme de l'aorte abdominale.

■ Recherche d'une sténose carotidienne

Si la fréquence des lésions carotidiennes justifie la recherche d'une sténose carotidienne par échographie-doppler, la question importante est de savoir si sa présence éventuelle va modifier la stratégie thérapeutique et notamment inciter à

proposer une endartériectomie. Si les données sont bien définies chez des patients symptomatiques, les indications chirurgicales chez le patient asymptomatique restent aujourd'hui discutées et doivent faire l'objet d'un avis spécialisé souvent multidisciplinaire.

- Recherche d'une insuffisance coronarienne

Comme toujours l'évaluation clinique est essentielle avec comme objectif d'établir un risque de morbidité ou de mortalité cardio-vasculaire. La présence d'antécédents coronariens (angor ou infarctus) ou d'anomalies électriques évocatrices place d'emblée le patient dans un groupe à risque élevé de maladie coronaire évolutive. Lorsqu'elle est possible, l'épreuve d'effort pourra aider à l'indication d'une exploration angiographique à visée thérapeutique. Ailleurs, en fonction du contexte, selon la sévérité de la maladie athéromateuse ou l'importance du geste chirurgical éventuel, peuvent se discuter d'autres explorations (Holter-ECG, scintigraphie myocardique,au thallium dipyridamole, échographie cardiaque sous dobutamine, coronarographie). **Un avis cardiologique spécialisé est indispensable.**

- Recherche d'une sténose de l'artère rénale.

Le premier examen à envisager sera une échographie-doppler des artères rénales. Son indication est fonction de la présence de l'un des éléments suivants : souffle systolo-diastolique péri-ombilical, hypertension artérielle à début brutal ou d'emblée sévère, hypertension artérielle résistante ou s'aggravant secondairement ou encore associée à une insuffisance rénale organique ou survenant sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, œdème aigu du poumon transitoire chez le sujet âgé.

La sténose peut être bilatérale, surtout chez le sujet âgé, d'où la surveillance biologique nécessaire en début de traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un inhibiteur des récepteur de l'angiotensine ; cette sténose bilatérale pouvant entraîner l'apparition sous ces traitements d'une insuffisance rénale fonctionnelle ou d'une hyperkaliémie.

C. Approche thérapeutique du poly-athéromateux

La maladie athéromateuse étant une affection diffuse touchant tous les territoires vasculaires, l'approche thérapeutique de tout patient symptomatique quelle que soit la localisation de la maladie doit comporter deux volets : d'une part le traitement spécifique de la localisation symptomatique, d'autre part la prise en charge médicale par la mise sous anti-agrégants plaquettaires et le traitement des facteurs de risque vasculaire.

1. PRISE EN CHARGE DES FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE

L'éviction et la correction des facteurs de risque sont bien évidemment essentielles.

L'arrêt du tabac est impératif avec un effet relativement rapide sur le risque d'infarctus ou de récidive ou même d'accident vasculaire cérébral (risque identique à celui d'un non-fumeur en 5 ans), et un bénéfice net dès la seconde année.

Chez les patients diabétiques, l'amélioration des chiffres glycémiques s'accompagne d'une réduction de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaire. **Ainsi pour chaque réduction de 1 % du taux de l'hémoglobine A_{1C}, est constatée une baisse de 21 % des décès liés au diabète et une baisse de 14 % du nombre d'infarctus du myocarde.**

Des résultats similaires sont observés avec le traitement de l'hypertension artérielle ; **chaque diminution de la pression systolique de 10 mm/hg s'accompagne d'une réduction de la mortalité liée au diabète de 15 % et d'une réduction du nombre d'infarctus de 11 %**

Il importe d'insister sur le traitement des hyperlipidémies et notamment de l'hypercholestérolémie car les études de prévention tant primaire que secondaire, notamment avec les statines, montrent une réduction de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaire. **En prévention primaire une réduction de 21 % de la fréquence des événements coronariens mortels ou non est observée. En prévention secondaire, le bénéfice est encore plus net, notamment chez les patients traités par statines, seules molécules à avoir un effet sur la mortalité. En valeur absolue, il faut, en prévention secondaire, traiter 15 patients pour éviter un nouvel événement vasculaire et 30 pour prévenir un décès d'origine vasculaire.**

Cependant cette thérapeutique médicamenteuse doit toujours être précédée et accompagnée d'une approche diététique : encourager l'activité physique, contrôler la surcharge pondérale éventuelle, limiter les apports glucido-lipidiques et la consommation des boissons alcooliques ; le traitement médical n'étant indiqué que pour des valeurs de LDL-cholestérol variables en fonction du niveau de risque et de l'échec du traitement diététique.

2. LES ANTI-AGRÉGANTS : UN TRAITEMENT INDISPENSABLE CHEZ LE PATIENT POLY-ATHÉROMATEUX

L'agrégation plaquettaire étant la pierre angulaire de la physiopathologie des complications athéro-thrombotiques des maladies cardio-vasculaires, les anti-agrégants plaquettaires apparaissent aujourd'hui comme une prescription indispensable du patient polyvasculaire.

Leur non-utilisation chez ces patients doit être considérée comme une faute médicale.

L'aspirine exerce son action anti-agrégante par une inhibition de la production de thromboxane A2 par les plaquettes, **par l'intermédiaire du blocage de la cyclo-oxygénase plaquettaire (COX1)**, qui est irréversible par absence de possibilité de synthèse *de novo* de cyclo-oxygénase. Celle-ci intervient pour des posologies d'aspirine comprises entre 50 et 325 mg/j. Si l'effet anti-agrégant est indépendant de la posologie d'aspirine utilisée, la rapidité de l'effet est dose-dépendant. En effet pour avoir un effet immédiat, il faut utiliser une voie d'administration intraveineuse, alors que, pour avoir une action dans l'heure suivant d'administration, une posologie initiale supérieure à 150 mg doit être prescrite. Enfin en cas de posologie inférieure à 150 mg le plein effet anti-agrégant plaquettaire ne sera obtenu qu'en 48h. **La posologie conseillée est comprise entre 75 et 160 mg.**

La ticlopidine induit une inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate (ADP), le collagène, l'acide arachidonique, la thrombine et le *Platelet Agregating Factor* (PAF). Son action est dose-dépendante et au-delà de 500 mg/jour, il existe un risque hémorragique indiscutable.

Le clopidogrel a un mécanisme d'action similaire à celui de la ticlopidine, mais à des posologies moindres avec pour corollaire une réduction significative du nombre de complications et une meilleure tolérance clinique. Il tend d'ailleurs à remplacer la ticlopidine.

Les méta-analyses montrent que l'administration d'anti-agrégants permet de réduire de 27 % le risque d'événements vasculaires graves chez des sujets symptomatiques à haut risque vasculaire. La mortalité de cause vasculaire est abaissée de façon significative (moins 17 %). La réduction des événements vasculaires est également très significative et ce quel que soit le groupe de patients étudiés : moins 29 % après un infarctus du myocarde récent, moins 25 % après un infarctus ancien, moins 22 % après accident ischémique transitoire cérébral ou un accident vasculaire cérébral mineur, moins 22 % après un autre épisode vasculaire.

La durée d'une prévention secondaire reste à définir mais doit être prolongée.

Les données actuelles sont encore insuffisantes pour savoir quel type de patients est le plus susceptible de recevoir de l'aspirine ou du clopidogrel.

CONCLUSION

La maladie athéromateuse touchant tous les territoires vasculaires, il importe de considérer tout patient athéromateux symptomatique, comme un patient poly-athéromateux potentiel avec deux conséquences clinique et thérapeutique : d'une part effectuer un bilan vasculaire minimum avant tout clinique, complété par une prise en compte des facteurs de risque vasculaire, d'autre part envisager des mesure de prévention secondaire avec notamment le recours au anti-agrégants plaquettaires et aux statines.

CHAPITRE 12 ➤ FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES ET PRÉVENTION

Module 8. Immunopathologie –
Réaction inflammatoire
Question 129

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Expliquer les facteurs de risque cardio-vasculaires et leur impact pathologique.
- Expliquer les modalités de la prévention primaire et secondaire des facteurs de risque cardio-vasculaire et les stratégies individuelles et collectives.

L'athérosclérose est une maladie multifactorielle pour laquelle de très nombreux facteurs de risque ont été identifiés : hyperlipidémie (hypercholestérolémie, hypertension artérielle, tabagisme, diabète, obésité notamment les formes sévères et ou abdominales, hyperhomocystéinémie), avec un impact différent en fonction des localisations symptomatiques de la maladie. La meilleure connaissance et surtout la prise en charge de ces facteurs a permis aux épidémiologistes d'observer dans certains pays une réduction de la mortalité cardio-vasculaire. Ainsi le projet MONICA (*Multinational MONItoring of trends and determinants of CArdiovascular disease*) a démontré que la mortalité par cardiopathies ischémiques baissait annuellement de 2,1 à 2,3 % dans le monde dans les tranches d'âge de 35 à 64 ans, avec cependant des disparités importantes selon les pays. Le profil des facteurs de risque tend à se modifier, certains ayant une évolution favorable comme le niveau de la tension artérielle ou les taux de cholestérol, et l'évolution défavorable de certains autres, comme l'augmentation de la consommation de tabac chez les femmes et l'élévation de l'indice de corpulence dans toutes les populations. Cependant la prise en charge doit encore être améliorée comme l'a montré la société européenne de cardiologie dans l'étude EUROASPIRE I (*EUROpean Action of Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events*) qui en 1995 constatait que 20 % des patients continuaient de fumer plus de 6 mois après un accident coronaire et qu'un patient sur 4 était obèse, chiffres confirmées en 2000 (étude EUROASPIRE II) avec des chiffres similaires pour le tabac et un pourcentage d'obèse accru (33 %).

Si de très nombreux facteurs de risque cardio-vasculaires sont actuellement bien connus, il ne s'agit pas de facteurs causals de la maladie mais bien de facteurs favorisants son expression, statistiquement associés à la maladie athéromateuse dont les principales caractéristiques sont :

- la diffusion de la maladie ;
- le caractère évolutif de la plaque athéromateuse ;
- le rôle primordial des plaquettes.

Il faut aujourd'hui considérer l'athérosclérose comme une maladie « systémique » pouvant affecter plusieurs organes. Sa prise en charge globale associe :
- la correction des facteurs de risque cardio-vasculaires ;
- la pratique régulière d'un exercice physique adapté ;
- un traitement par antiagrégants plaquettaires.

I. LES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES

A. Définition d'un facteur de risque

Avant qu'un facteur ne soit considéré comme facteur de risque cardio-vasculaire, les épidémiologistes définissent une série de critères de causalité du lien entre le facteur de risque et la maladie, parmi lesquels : a) l'exposition au facteur de risque précède la maladie, b) la réduction de l'exposition au facteur doit amener une réduction du niveau de risque, c) l'existence d'une relation entre effet sur le risque et dose d'exposition, d) l'universalité de la relation et e) sa réplication dans des études indépendantes.

Ces différentes études et techniques d'analyse sont maintenant appliquées depuis de nombreuses années. La plus célèbre est celle de Framingham, étude américaine lancée dans les années 1950. Elle consistait et consiste encore puisqu'elle se poursuit toujours aujourd'hui, à examiner et à suivre les habitants d'une petite ville du Massachusetts, Framingham, puis leurs descendants dans le cadre des maladies cardio-vasculaires.

Un facteur de risque est un déterminant qui peut avoir un effet délétère ou protecteur vis-à-vis de l'expression d'une maladie, le risque pouvant être augmenté ou diminué.

B. Les facteurs de risque cardio-vasculaires

Les FDR cardio-vasculaires sont classiquement séparés en 2 grandes catégories : les facteurs ***modifiables*** et ***non modifiables***.

FDR modifiables	FDR non modifiables
• Tabac • Hypertension artérielle • Dyslipidémies : – élévation du LDL cholestérol, – diminution du HDL cholestérol • Diabète et insulino-résistance • Stress • Sédentarité	• Sexe • Âge • Origine géographique • Ménopause • Antécédents personnels et familiaux de maladies cardio-vasculaires athéromateuses

1. L'ÂGE

C'est l'un des facteurs de risque les plus importants de progression de la maladie cardio-vasculaire athéromateuse. Comme pour toute maladie dégénérative, la

probabilité de développer une maladie cardio-vasculaire augmente avec le vieillissement. La limite entre l'évolution « normale » de l'athérosclérose au cours du vieillissement et l'athérosclérose « maladie » est parfois difficile à définir.

2. LE SEXE MASCULIN

La maladie athéromateuse est nettement plus fréquente chez les hommes (sur 100 infarctus, 80 surviennent chez des hommes).

Les œstrogènes féminins physiologiques ont un impact favorable sur les différents facteurs de risque vasculaires. La période post-ménopausique est associée à une nette augmentation du risque coronarien.

3. LES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX DE MALADIE VASCULAIRE

Avoir un ou plusieurs proches parents (père avant l'âge de 55 ans, mère avant l'âge de 65 ans) ayant présenté une maladie cardio-vasculaire à un âge relativement précoce constitue un facteur de risque de maladie cardio-vasculaire important, dont le risque relatif en population se situe entre 1,5 et 3 selon les études.

Plusieurs situations, non exclusives, peuvent expliquer cette accumulation de cas de maladie cardio-vasculaire dans une même famille :

- Les habitudes de vie familiales :
  - mode de vie, habitudes alimentaires.
- La susceptibilité génétique :
  - anomalies géniques à l'origine par exemple de l'hypercholestérolémie familiale homozygote ;
  - anomalies géniques plus diffuses influencées par des facteurs environnementaux à l'origine d'une expression multifactorielle des maladies cardio-vasculaires.

4. LE TABAGISME

La consommation de tabac est clairement reliée à la survenue des maladies cardio-vasculaires. Un sujet qui consomme plus de 20 cigarettes par jour a un risque relatif (RR) de maladie coronaire (MC) multiplié par 3, et un RR multiplié de 2 à 7 de présenter une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Le risque de mort subite est multiplié par 9 en cas d'intoxication tabagique.

Le tabagisme est responsable de plus de la moitié des décès évitables.

Les effets délétères du tabac sont liés à la quantité de tabac consommée quotidiennement, à l'âge de début et à la durée de l'intoxication.

Le tabagisme passif est associé à une augmentation du risque cardio-vasculaire.

5. LES HABITUDES ALIMENTAIRES

Elles comptent parmi les facteurs de risque comportementaux les plus importants. Ces habitudes alimentaires favorisent l'expression de trois principaux facteurs de risque :

- les dyslipidémies ;
- l'hypertension artérielle ;
- la surcharge pondérale.

La consommation d'acides gras saturés constitue le déterminant majeur de la concentration de LDL *(Low Density Lipoprotein)* – cholestérol, fraction la plus athérogène du cholestérol total.

6. LES DYSLIPIDÉMIES

Le taux de cholestérol total, en général, et le taux de LDL-cholestérol, en particulier, sont nettement reliés à la progression de l'athérosclérose et à la survenue d'événements coronariens. Le RR est multiplié par 2 lorsque le taux de cholestérol passe de 2 à 2,5 g/l et par 3 lorsque la cholestérolémie augmente de 2,5 à 3 g/l.

Le HDL *(High Density Lipoprotein)* – cholestérol est un facteur cardio-vasculaire protecteur. Une diminution du taux de HDL-cholestérol en dessous de 0,35 g/l est considéré comme un FDR de progression de l'athérosclérose.

L'hypertriglycéridémie est très dépendante de l'environnement et très souvent associée à d'autres facteurs de risque tels que l'obésité, la sédentarité, l'insulinorésistance, le diabète, l'hypertension artérielle et une baisse du taux de HDL-cholestérol.

Classification de Fredrickson des dyslipoprotéinémies et répartition dans la population générale des différents types.

I	Hyperchylomicronémie	< 1 %
IIa	Hypercholestérolémie essentielle	25 %
IIb	Hyperlipidémie mixte	40 %
III	Dysbêtalipoprotéinémie	< 1 %
IV	Hypertriglycéridémie endogène	30 %
V	Hypertriglycéridémie exogène	< 5 %
(Types IIa, IIb et IV = 95 %)		

7. L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

La relation entre pression artérielle et risque cardio-vasculaire est continue, sans valeur seuil, de manière similaire à ce que l'on observe avec le taux de cholestérol plasmatique. L'augmentation de la pression systolique est plus délétère sur la progression de l'athérosclérose que l'augmentation de la pression diastolique.

L'HTA est plus étroitement corrélée à la survenue d'un événement cérébrovasculaire que coronarien.

8. LE DIABÈTE ET L'INSULINO-RÉSISTANCE

Le diabète augmente significativement le taux d'événements coronariens. La mortalité coronarienne d'un diabétique sans antécédent d'infarctus du myocarde est aussi élevée que celle d'un patient non diabétique ayant présenté un infarctus du myocarde. En cas de diabète de type I, le risque cardio-vasculaire est particulièrement augmenté après 30 ans. En cas de diabète de type II, les facteurs de risque cardio-vasculaires sont souvent multiples associant à des degrés divers :

une hypertriglycéridémie, une baisse du HDL-cholestérol, une hypertension artérielle, et une obésité androïde.

9. LA SÉDENTARITÉ

L'absence d'activité physique régulière augmente le risque de maladies cardio-vasculaires. L'action protectrice d'une activité physique est reliée au maintien d'un poids d'une pression artérielle dans les limites de la normale, à une réduction des taux de LDL-cholestérol et de triglycérides, et à une élévation du taux de HDL-cholestérol.

10. LE STRESS

Un environnement « stressant » et une réponse agressive ou dépressive au stress sont des facteurs socio-psychologiques associés à l'augmentation du risque coronaire. Il existe également un gradient socio-économique avec un risque coronaire qui décroît des catégories socio-professionnelles les plus basses aux plus élevées.

11. LES AUTRES FACTEURS DU RISQUE CORONAIRE

D'autres facteurs de risque de maladies cardio-vasculaires ont été décrits. Il s'agit notamment de l'élévation des taux d'homocystéine plasmatique, de certains facteurs thrombogènes, de marqueurs de l'inflammation, de la dysfonction endothéliale, du traitement hormonal substitutif de la ménopause, de l'existence de certains polymorphismes génétiques (apoE par exemple) et peut être de certaines conditions climatiques.

II. IMPACT DES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES

A. L'impact des facteurs de risque « non modifiables »

De nombreuses études ont étudié l'impact des différents facteurs de risque. Il apparaît un lien étroit entre progression de l'athérosclérose et facteurs de risque vasculaires non modifiables comme l'âge et le sexe justifiant, compte tenu du risque cardio-vasculaire d'athérosclérose et du risque de morbi-mortalité, les tentatives de modification des facteurs de risque modifiables comme le taux de cholestérol, la consommation de tabac et le contrôle de la pression artérielle.

1. ÂGE ET ATHÉROSCLÉROSE

Prévalence de la claudication intermittente et de l'abolition homolatérale d'un pouls

Tranches d'âge (ans)	Prévalence (%)
40-49	0,8
50-59	1,1
60-69	3,7

Cette étude montre que plus l'âge avance plus la prévalence de l'athérosclérose représentée par l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est importante.

2. ÂGE, SEXE ET ATHÉROSCLÉROSE

Incidence corrigée de la claudication intermittente (étude de Framingham)

Tranches d'âge (ans)	Hommes (%)	Femmes (%)
30-39	3,25	1,44
40-49	5,7	3,28
50-59	7,1	6,13

La combinaison de l'âge et du sexe montre bien que les hommes ont un risque accru de maladie athéromateuse comparés aux femmes du même âge avant la ménopause. Vingt ans plus tard, les femmes « rattrapent » leur retard avec un risque cardio-vasculaire quasi-équivalent aux hommes du fait de l'absence de protection cardio-vasculaire hormonale après la ménopause. Il existe donc un risque vasculaire incontournable lié au vieillissement modulé par le genre masculin ou féminin.

B. Impact des facteurs de risque cardio-vasculaires « modifiables »

Les 4 principaux facteurs de risque vasculaire modifiables sont : la consommation de tabac, les dyslipidémies, l'hypertension artérielle et le diabète. L'étude de l'addition de ces facteurs montre clairement **un effet exponentiel** sur le risque cardio-vasculaire.

Probabilité pour un homme de 50 ans d'avoir une maladie coronaire dans les 5 ans en fonction des différents facteurs de risque

Cholestérol (g/l)	Pression systolique (mmHg)	Cigarettes (par jour)	Probabilité de survenue de maladie coronaire dans les 5 ans (%)
1,6	120	0	0,7
2,4	140	0	1,8
2,4	140	20	3,5
2,8	160	20	9,3
3,2	180	20	12,1

III. ÉVALUATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

A. Les risques absolu et relatif

- Le risque absolu idéal est le risque d'une personne de même âge et de même sexe, dont les caractéristiques sont les suivantes :
  - pression artérielle systolique 120 mmHg
  - cholestérol total 5,17 mmol/l (2 g/l)
  - HDL cholestérol 1,19 mmol/l (0,46 g/l)
  - Non fumeur, non diabétique et sans hypertrophie ventriculaire gauche.
- Le risque relatif est le rapport risque absolu du sujet/risque absolu idéal.
- L'excès de risque est la différence entre le risque absolu du sujet et le risque idéal.
- Cette expression du risque cardio-vasculaire tempère l'influence de l'âge et du sexe.

IV. LES MESURES DE PRÉVENTION PRIMAIRE ET SECONDAIRE

On appelle prévention tout acte destiné à diminuer l'incidence de survenue ultérieure d'accident cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, artériopathie des membres inférieurs, mort subite).

On distingue :

A. Prévention primaire

Son but est de prévenir la survenue d'un événement cardio-vasculaire avant qu'il ne survienne en agissant sur les facteurs de risque reliés à cette maladie (traitement d'une dyslipidémie, contrôle de la pression artérielle, arrêt de la consommation tabagique, traitement adapté d'un diabète...).

B. Prévention secondaire

Elle concerne les patients qui ont présenté un accident cardio-vasculaire (exemple : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral...). Le but est de réduire le risque de survenue d'une récidive ultérieure et de dépister les autres localisations de la maladie cardio-vasculaire. Les principes thérapeutiques sont à mettre en œuvre à l'aide de recommandations officielles adaptées visant à contrôler les facteurs de risque selon le niveau de risque (cf. recommandations ANAES et AFSSAPS).

1. PRISE EN CHARGE DES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

La stratégie générale de prise en charge des facteurs de risque vasculaire est la suivante :

- ***individualiser la présence*** de ces facteurs de risque cardio-vasculaire (**tableau 1**) ;
- ***estimer le risque global*** d'accident cardio-vasculaire du patient en fonction de l'association éventuelle de plusieurs facteurs de risque majorant la progression du risque ;
- ***élaborer des stratégies de prévention*** chez les patients dont le risque cardio-vasculaire est élevé, ou encore dont le risque cardio-vasculaire absolu est supérieur à 15 à 20 % de survenue d'un accident à 10 ans (le calcul peut être réalisé à l'aide d'algorithme disponible en ligne : http://www.hbroussais.fr/cgi-bin/fram.pl).

Les résultats sont exprimés en pourcentage de risque de survenue d'un épisode coronarien ou cérébrovasculaire à 5 ou 10 ans, par exemple sous la forme d'un score de Framingham (sujets témoins d'origine nord américaine) ou d'un score de Laurier adapté à partir de l'étude prospective parisienne mieux adapté à la population française.

Tableau 1. Facteurs de risque devant être pris en compte en dehors du LDL-cholestérol.

• Âge : – homme de 45 ans ou plus – femme de 55 ans ou plus ou ménopausée • Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce – infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin – infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin • Tabagisme actuel (se rapporter aux recommandations officielles) • Hypertension artérielle permanente (se rapporter aux recommandations officielles) • Diabète sucré (se rapporter aux recommandations officielles) • HDL-cholestérol < 0,35 g/l (0,9 mmol/l) quelque soit le sexe • **Facteur protecteur** HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/l (1,5 mmol/l) : soustraire alors « un risque » au score de niveau de risque

2. LES MESURES THÉRAPEUTIQUES (TABLEAU 2 ET ARBRE DÉCISIONNEL)

- L'arrêt de la consommation de tabac.
- La prise en charge d'un diabète (voir question 233).
- Le traitement d'une HTA (voir question 130).
- La réduction d'une surcharge pondérale (voir question 179).
- Une activité physique régulière.
- Le traitement d'une hypertriglycéridémie (traitement du diabète, d'une surcharge pondérale, fibrates…).
- Le traitement d'une hypercholestérolémie.
  - règles hygiéno-diététiques ;

- traitement médical (statines).

3. LES RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

- Le principe général consiste à appliquer des recommandations diététiques adaptées visant à maintenir ou à réduire le poids dans les limites de la normale c'est à dire un indice de masse corporelle [IMC = poids (kg)/taille (m)^2] compris en 18,5 et 24,9.
- En pratique, les règles hygiéno-diététiques recommandées actuellement correspondent à ce que l'on appelle le « régime méditerranéen ». Il n'existe pas de définition unique. Il s'agit d'une ensemble de pratiques nutritionnelles observées autour du bassin méditerranéen qui consiste en des repas riches en acide gras mono-insaturés (acide oléïque) mais pauvres en acide gras saturés et acides gras polyinsaturés. Les acides gras polyinsaturés de la série oméga 3 sont néanmoins une composante essentielle, bien qu'en quantité faible dans ce type de régime, qui sont également riches en antioxydants et en vitamines du groupe B telles que les folates.

4. LE TRAITEMENT MÉDICAL

- Il consiste, après avoir introduit des mesures hygiéno-diététiques pendant au moins 3 mois, à proposer un traitement hypolipémiant adapté à la dyslipidémie (fibrates en cas d'hypertriglycéridémie, statines en cas d'hypercholestérolémie et dans de rares cas l'association des deux) (**tableau 3**).
- Les statines abaissent le cholestérol total et le LDL-cholestérol de 18 à 35 % et les triglycérides de 10 à 15 %.
- Les fibrates agissent de façon prédominante en diminuant le taux de triglycérides d'à peu près 30 à 45 % et en augmentant le taux d'HDL-cholestérol de l'ordre de 10 %.

Tableau 2. Seuils d'intervention thérapeutique selon les valeurs de LDL-cholestérol exprimé en g/l (mmol/l).

• Intervention diététique La prise en charge diététique* est de règle dès que le taux de LDL-cholestérol excède 1,60 g/l (4,1 mmol/l) et 1,30 g/l (3,4 mmol/l) pour les sujets ayant plus de 2 autres facteurs de risque ou ayant une maladie coronaire		
• Intervention médicamenteuse		
	LDL-cholestérol	
Prévention primaire	g/l	mmol/l
– sujets sans autre facteur de risque	> 2,20	(5,7)
– sujets ayant un autre facteur de risque	> 1,90	(4,9)
– sujets ayant deux autres facteurs de risque	> 1,60	(4,1)
– sujets ayant plus de 2 autres facteurs de risque	> 1,30	(3,4)
Prévention secondaire		
– sujets ayant une maladie coronaire	> 1,30	(3,4)

* L'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux de LDL-cholestérol en dessous des valeurs seuils d'intervention.

Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique.

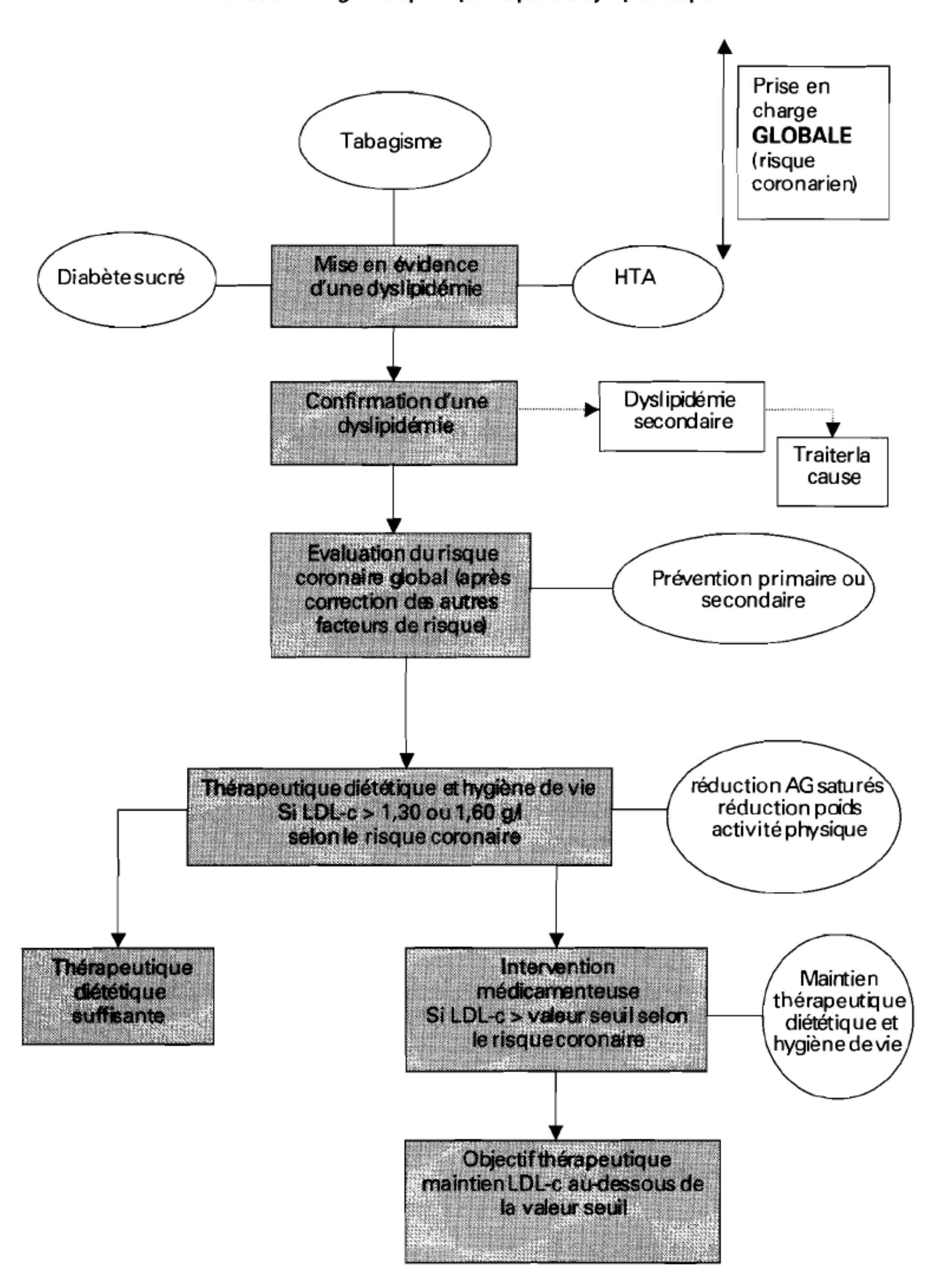


Tableau 3. Les médicaments hypolipémiants.

	Modifications de l'apport alimentaire
MAXEPA®	acide gras insaturés de type cis oméga 3
	Diminution de l'absorption intestinale
XENICAL®	orlistat (traitement d'une surcharge pondérale)
	Inhibiteur de l'absorption intestinale
EZETROL®	ézétimibe (AMM 2005) en association avec une statine
	Inhibition de la biosynthèse de l'HMGCoA réductase
	Principalement actif sur le taux de cholestérol (diminution du LDL-cholestérol)
ZOCOR®, LODALES®	simvastatine
ELISOR®, VASTEN®	pravastatine
LESCOL®, FRACTAL®	fluvastatine
TAHOR®	atorvastatine
CRESTOR®	rosuvastatine, augmente significativement le taux de HDL-cholestérol
	Augmentation du métabolisme
QUESTRAN	cholestyramine
	Fibrates
	Principalement actifs sur le taux de triglycérides (augmentent le taux de HDL-cholestérol)
LIPUR ®	gemfibrozil
LIPANTHYL ®	fénofibrate
LIPANOR®	ciprofibrate
BEFIZAL®	bézafibrate

CHAPITRE 13* ➤ THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE ET EMBOLIE PULMONAIRE

Module 8. Immunopathologie – Réaction inflammatoire Question 135

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Diagnostiquer une thrombose veineuse profonde et ou une embolie pulmonaire.
- Identifier les situatiosn d'urgence et planifier leur prise en charge.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

INTRODUCTION

La thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs est indissociable de sa complication immédiate qu'est l'embolie pulmonaire (EP) ce qui justifie le concept de maladie thromboembolique veineuse (MTE) : 70 à 90 % des EP sont dues à une TVP des membres inférieurs. La MTE vient souvent compliquer l'évolution d'une autre pathologie ou un geste chirurgical. La MTE présente un risque vital immédiat, l'EP, alors qu'à distance de l'épisode aigu le risque est lié au développement d'une maladie post-thrombotique et plus rarement à l'évolution vers une pathologie pulmonaire chronique. L'incidence annuelle de la MTE est mal connue. En France elle est évaluée à plus de 100 000 nouveaux cas par an, à l'origine de 5 à 10 000 décès.

I. DIAGNOSTIC D'UNE THROMBOSE VEINEUSE

Dans la grande majorité des cas, la thrombose veineuse siège au niveau des membres inférieurs. Sa localisation en des sièges inhabituels a une signification étiologique particulière.

Le diagnostic de TVP est évoqué dans trois situations :

- soit devant des signes cliniques évocateurs ;
- soit dans le cadre du bilan étiologique d'une embolie pulmonaire ;
- soit dans le dépistage systématique à l'occasion d'une situation à risque.

* question validée par le collège des enseignants de médecine vasculaire

A. Les signes cliniques évocateurs

1. LA PROBABILITÉ CLINIQUE DE TVP

Elle repose autant sur le contexte de survenue que sur les données de l'examen clinique.

- **La douleur spontanée** ou provoquée par la palpation du mollet sur les trajets veineux, est présente dans 60 % des cas.
- **L'œdème** s'accompagne d'une perte de ballant et d'un empâtement du mollet.
- **Une élévation de la température cutanée** sera recherchée de façon comparative entre les deux mollets avec le dos de la main.
- **Une dilatation veineuse superficielle**, surtout dans les formes proximales, est très évocatrice.
- **Une embolie pulmonaire** peut en être le mode de révélation.

Les signes cliniques de TVP ne sont pas fiables, entraînant autant de diagnostics par excès que par défaut (sensibilité et spécificité voisines de 50 %). Ils ne servent qu'à évoquer le diagnostic qui doit être confirmé par des examens complémentaires.

- **La probabilité clinique d'une TVP est d'autant plus élevée** que coexistent des facteurs de risque transitoires et permanents (cf. T1, T2, T3).
- **La probabilité diminue** si un autre diagnostic peut être évoqué (érysipèle, pathologie musculaire ou tendineuse du membre inférieur).

T1 – Facteurs étiologiques de la maladie thrombo-embolique veineuse

a – Facteurs transitoires (situations à risque)

- Chirurgie :
  - Orthopédie
  - Arthroscopie du genou
  - Abdominale lourde
  - Neurochirurgie
- Traumatologie :
  - Fractures, contusions, entorses
- Obstétrique :
  - Grossesse
  - Accouchement
  - Césarienne
  - Post-partum
  - Avortement
- Immobilisation :
  - Alitement
  - Paralysie
  - Immobilisation plâtrée
  - Voyages

T2 – Facteurs étiologiques de la maladie thrombo-embolique veineuse

b – Facteurs permanents (liés au sujet)

- Âge : Risque progressivement croissant
- Thrombophilies constitutionnelles :
  - Déficits en antithrombine, protéine C et protéine S
  - Mutation Leiden du facteur V
  - Mutation 20210 du gène de la prothrombine
  - (Élévation facteur VIII coagulant)
  - (Hyperhomocystéinémie)
  - Antécédent familial de MTE
- Thrombophilies acquises :
  - Syndrome des antiphospholipides
  - Syndrome néphrotique
  - Antécédent personnel de MTE
- Cancers et leucémies, syndromes myéloprolifératifs, dysglobulinémies
- Maladies inflammatoires :
  - Infections chroniques
  - Entéropathies inflammatoires
  - Behçet – Lupus – Thromboangéite oblitérante
- Médicaments :
  - Œstroprogestatifs
  - Traitement par hyperstimulation ovarienne
  - Traitement hormonal substitutif de la ménopause, modulateurs sélectifs des récepteurs aux œestrogènes (SERM)
  - Nolvadex®
  - Chimiothérapies
- Maladies cardio-vasculaires :
  - Infarctus du myocarde
  - Insuffisance cardiaque
  - Cœur pulmonaire chronique
  - Artériopathie décompensée
  - Accident vasculaire cérébral (séquelles motrices après 3 mois)
  - Moignon d'amputation
  - Insuffisance veineuse chronique
- Compression veineuse :
  - Syndrome de Cockett
  - Syndrome du soléaire
- Obésité (IMC > 30)

T3 – Prévalence des thrombophilies constitutionnelles au cours de la maladie thromboembolique et dans la population générale

	Patients avec MTE	**population générale**
Déficit en Antithrombine	1-2 %	0,1-0,3 %
Déficit en protéine C	2-3 %	0,2-0,5 %
Déficit en protéine S	2-3 %	0,2-0,5 %
RPCA* ou mutation Leiden	15-20 %	3-7 %
Mutation gène facteur II	5-6 %	1-3 %

* RPCA = résistance à la protéine C activée

2. THROMBOSE VEINEUSES INHABITUELLES

■ Leurs sièges

Les thromboses veineuses touchent le plus souvent le territoire des membres inférieurs (78 %), car cette topographie exprime le facteur étiologique dominant qu'est la stase à laquelle sont associés les diagnostics les plus banals (insuffisance cardiaque, perte de déambulation, maladie variqueuse). Dans toutes les autres atteintes topographiques dites inhabituelles, le clinicien doit savoir évoquer des causes « moins banales », et engager une enquête étiologique.

■ L'expression clinique

Elle est variable et dépend de la localisation de la thrombose. Ces thromboses veineuses peuvent être totalement asymptomatiques (thrombose sur cathéter) ou au contraire s'exprimer au travers d'un tableau aigu (thrombose veineuse mésentérique, cérébrale...).

Tableau 3. Thromboses veineuses de siège inhabituel.

	CLINIQUE	ÉTIOLOGIES
Membres supérieurs	**Syndrome de Paget-Von Schrœtter :** • Œdème, douleurs, impotence fonctionnelle du membre supérieur • Développement du réseau veineux superficiel	**Le plus souvent :** • Cathéter veineux • Syndrome de la traversée thoracobrachiale, (phlébite d'effort) • Traumatisme des membres supérieurs **Plus rarement :** • Maladie de Hodgkin, néoplasie • Déficit en facteurs de la coagulation • Ac antiphospholipides • Toxicomanie (cocaïne) • Maladie de Behçet
Veine cave inférieure	**Syndrome cave inférieur :** • Œdème bilatéral des membres inférieurs • Douleurs abdomino-lombaires, • Circulation collatérale lombaire ou sus-pubienne	**Le plus souvent :** • Interruption partielle de la veine cave • Compression néoplasique **Plus rarement :** • Anévrisme de l'aorte sous-rénale • Fibrose rétropéritonéale • Troubles de l'hémostase • Extension d'une thrombose veineuse des membres inférieurs
Veine cave supérieure	**Syndrome cave supérieur :** • Comblement du creux sus-claviculaire • Œdème de la face et du cou, œdème en pélerine.	**Le plus souvent :** • Compression néoplasique (++) • Goitre plus rarement • Chambre implantable, pacemaker, cathéter central **Plus rarement :** – Maladie de Behçet
Veines jugulaires	Palpation d'un cordon induré Douleurs et œdème	**Le plus souvent :** • Cathéter veineux • Compression néoplasique • Infection oro-pharyngée (syndrome de Lemierre) • Stimulation ovarienne **Plus rarement :** • Interruption cave temporaire • Radiothérapie
Veines cérébrales	(se référer au référentiel du thème 133)	

B. Examens complémentaires

1. DOSAGE DES D-DIMÈRES (MÉTHODE ELISA)

- Négatif (< 500 ng/ml), il permet d'éliminer pratiquement le diagnostic de MTE (valeur prédictive négative = 95 %).
- Positif, cet examen n'a aucune valeur diagnostique.

L'association de D-dimères négatifs et d'un score de probabilité clinique faible permet d'éliminer une maladie thrombo-embolique.

Le dosage est inutile dans les situation à forte probabilité de positivité :

- grossesse ;
- cancer évolutif ;
- pathologie inflammatoire ;
- chirurgie récente ;
- âge > 80 ans.

- En cas de forte probabilité clinique de TVP, il faut demander directement un écho-doppler.
- En cas de thrombose veineuse récidivante, la valeur prédictive négative des D-dimères est particulièrement utile pour discriminer un thrombus ancien d'un thrombus récent (constat pas toujours facile en échographie).

2. ÉCHO-DOPPLER VEINEUX

Associé au Doppler pulsé (± codage couleur), cet examen est la référence pour le diagnostic des TVP à condition d'appliquer une méthodologie d'examen stricte par un examinateur entraîné. Elle permet d'obtenir des informations topographiques et hémodynamiques. De plus, l'écho-doppler veineux permet d'établir nombre de diagnostics différentiels (rupture de kyste poplité, hématome intramusculaire). Sa sensibilité et sa spécificité approchent 95 % pour les TVP symptomatiques. Les deux principaux critères diagnostiques sont l'existence d'une image endoluminale et la non compression de la veine sous la sonde.

La phlébographie bilatérale réalisée au fil de l'eau dans la continuité avec un temps cavographique n'a plus que des indications d'exception.

C. Dépistage systématique

Certaines situations cliniques sont à haut risque de MTE même en l'absence de tout signe clinique. L'écho-doppler par son caractère non invasif est l'examen le plus utilisé pour de telles stratégies, mais son recours systématique n'est pas validé.

D. Diagnostic différentiel

Il est d'autant plus difficile que le tableau clinique apparaît incomplet. Les principaux diagnostics différentiels à évoquer restent :

- la rupture d'un kyste poplité ;
- l'hématome spontané, ou non du mollet ;
- une déchirure musculaire.

II. DIAGNOSTIC D'UNE EMBOLIE PULMONAIRE

L'embolie pulmonaire (EP) se définit comme l'oblitération brusque du tronc ou d'une branche de l'artère pulmonaire par un embole provenant le plus souvent d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs (TVP) ce qui justifie le concept de maladie thrombo-embolique (MTE).

C'est une pathologie très fréquente (3 cas pour 1 000 habitants par an) et potentiellement grave. Le diagnostic est difficile car il n'existe pas d'examen simple, accessible à tous, suffisamment sensible et spécifique pour régler à lui seul la démarche diagnostique. Chaque clinicien doit savoir évoquer ce diagnostic, utiliser une stratégie fondée sur un raisonnement probabiliste, et initier le traitement.

A. Diagnostic

ASPECTS CLINIQUES

Comme pour la TVP, le diagnostic d'EP repose autant sur la prise en compte du contexte clinique et des situations à risque que sur les données de l'examen clinique.

Il pourra s'agir diversement :

- d'une dyspnée avec tachypnée supérieure à 20 accompagnée d'une auscultation pulmonaire le plus souvent normale. **Retenir que toute dyspnée inexpliquée à auscultation pulmonaire normale en dehors d'un syndrome anémique doit être considérée comme une embolie pulmonaire jusqu'à preuve du contraire ;**
- une douleur thoracique latéralisée de type pleural ;
- une hyperthermie inexpliquée ;
- un crachat hémoptoïque ;
- ou des signes beaucoup moins spécifique mais non moins évocateurs à savoir : un œdème aigu du poumon expliqué, une angoisse, une perte de connaissance.

La clinique doit faire évoquer le diagnostic, dont la probabilité dépend beaucoup du contexte épidémiologique. Les données conjointes de la clinique (essentiellement la dyspnée quantifiée par la fréquence respiratoire) et des facteurs de risque permettent l'estimation de la probabilité clinique a priori. Des scores de probabilité clinique ont été développés, leur complexité rend difficile leur utilisation en pratique clinique.

Retenir qu'une embolie pulmonaire peut être parfaitement silencieuse comme l'ont montré les études systématiques réalisées chez des patients porteurs de TVP.

B. Examens complémentaires

1. D'ORIENTATION

- ***La radiographie pulmonaire*** : on recherchera :
  - une atélectasie en bande ;
  - un épanchement pleural isolé ;
  - l'ascension d'une coupole diaphragmatique ;
  - une image d'infarctus pulmonaire ;
  - une hyperclarté segmentaire par absence de vascularisation.

Une radiographie pulmonaire normale n'élimine pas le diagnostic (20 % des cas).

- ***L'ECG*** est surtout utile pour le diagnostic différentiel. Les signes de cœur droit éventuellement observés ne sont pas spécifiques :
  - tachycardie sinusale ;
  - déviation axiale droite (S1Q3) ;
  - bloc de branche droit ;
  - hypertrophie de l'oreillette droite ;
  - aspect d'ischémie antéro-septale.

Le caractère récent des signes est évocateur.

- ***Les gaz du sang*** : l'association d'un hypocapnie à une hypoxie est évocatrice, mais non spécifique d'une EP.

2. DÉCISIONNELS

■ D-dimères plasmatiques

Leur place est identique à celle détaillée dans la prise en charge diagnostique de la thrombose veineuse.

■ Écho-doppler veineux

Il permettra de diagnostiquer une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs dans 70 % des cas d'embolie pulmonaire.

L'absence de thrombose veineuse n'élimine en aucune façon le diagnostic d'embolie pulmonaire.

■ Scintigraphie pulmonaire ventilation/perfusion

- L'indication préférentielle :

  Suspicion d'embolie pulmonaire avec radio de thorax normale.
- Interprétation :

  Elle doit obligatoirement comporter un temps ventilatoire et un temps perfusionnel. Le résultat anormal est exprimé en trois classes de probabilité : élevée, intermédiaire, faible.

  La scintigraphie de perfusion ventilation ne renseigne spécifiquement que :
  - devant une scintigraphie de perfusion négative (élimine une EP) ;

- devant une scintigraphie de perfusion pathologique (dite de haute probabilité : deux défects de perfusion dans deux territoires différents avec temps ventilatoire normal).

Les tableaux intermédiaires (faible probabilité ou probabilité intermédiaire) ne sont pas décisifs et nécessitent la poursuite de la démarche diagnostique.

■ Échographie cardiaque

- **Indication** : les embolies pulmonaires graves avec choc permettant de quantifier l'hypertension artérielle pulmonaire et d'éliminer les principaux diagnostics différentiels :
  - choc cardiogénique d'autre origine,
  - dissection aortique,
  - choc septique.

Elle apporte de précieux renseignements pronostiques.

■ Tomodensitométrie hélicoïdale avec injection

Elle tend à devenir l'examen de référence, et permet en plus un diagnostic différentiel. Elle nécessite l'injection d'un produit de contraste iodée et la nécessité pour la patient de maintenir une apnée.

- **Interprétation** : il s'agit d'un examen spécifique, avec une bonne valeur prédictive notamment avec les nouveaux appareils multibarettes.

■ Artériographie pulmonaire numérisée

C'était la méthode diagnostique de référence. Elle pose des problèmes d'accessibilité, de faisabilité et de coût. C'est un examen invasif dont la mortalité est inférieure à 1 %. C'est actuellement un examen de deuxième intention.

C. Diagnostic différentiel

Vaste chapitre concernant :

- toutes les douleurs thoraciques latéralisées ;
- toutes les causes de dyspnées inexpliquées à auscultation normale (anémie, fibrose débutante, pneumocystose chez l'immunodéprimé).

D. Stratégie diagnostique

La multiplicité des examens complémentaires proposés montre bien qu'aucun d'entre eux n'est parfait. Il n'existe pas de stratégie diagnostique univoque. Tous les organigrammes proposés dépendent principalement des équipes et des disponibilités matérielles locales. Dans tous les cas il faut connaître la limite de chacun de ces examens et savoir les intégrer dans une démarche clinique logique et adaptée.

Le diagnostic étiologique d'un épisode thromboembolique ne doit pas être négligé, à fortiori si la thrombose est prise en charge en ambulatoire.

III. BILAN ÉTIOLOGIQUE

Ce bilan étiologique repose essentiellement sur un ***examen clinique complet*** avec touchers pelviens, recherchant les principales causes d'une thrombophlébite selon les axes de la triade de Virschov :

- **les facteurs de stase veineuse** (immobilisation par plâtre, sidération motrice, chirurgie...) ;
- **l'hypercoagulabilité** (néoplasie évolutive, grossesse, thrombophilie constitutionnelle ou acquise...) ;
- **plus rarement altération veineuse pariétale** (cathéter, septis, maladie de Behcet...).

Notons la fréquente intrication des facteurs de thrombose au cours des situations médico-chirurgicales courantes telles qu'une néoplasie évolutive (où s'associent hypercoagulabilité et stase par alitement), les chirurgies pelviennes ou orthopédiques (associant hypercoagulabilité et immobilisation prolongée), etc. et le caractère fréquemment multifactorielle et multigénique de toute maladie thromboembolique.

Deux situations peuvent alors se poser :

1. **Le diagnostic étiologique est retrouvé**, la thrombose est a priori expliquée et n'a pas de localisation atypique. Aucun bilan étiologique précis n'est de mise après bien sûr un examen clinique bien conduit.
2. **Aucune étiologie n'a pu être identifiée lors de cette étape** ou bien la thrombose est de siège inhabituel (cf. **tableau 3**) ; se pose alors la question de l'étendue du bilan complémentaire à réaliser. Il est maintenant largement admis qu'en cas de négativité de l'examen clinique complet, *le bilan paraclinique* doit rester limité. On peut ainsi proposer le bilan minimal suivant (ayant fait l'objet d'un large consensus) :
   - ***un bilan biologique simple*** :
     - numération formule sanguine et plaquettaire (anémie inexpliquée ? hémopathie myéloïde ?),
     - VS – CRP fibrinogère (syndrome inflammatoire ? dysglobulinémie),
     - électrophorèse des protides sériques (pic monoclonal ?),
     - TCA de base (son allongement spontané fait suspecter la présence d'un anticoagulant circulant ?), et sensibilisé,
     - bilan hépatique (induction néoplasique ?) ;
   - ***une radiographie throracique*** de face (examen du parenchyme pleuro-pulmonaire et du médiastin) ;
   - ***une échographie abdominale ou abdomino-pelvienne*** chez la femme (examen des chaînes ganglionnaires profondes, échostructure du foie et de la rate).

Les explorations endoscopiques systématiques ne sont plus de mise car sans rentabilité prouvée. Par contre, il faut souligner l'importance d'une surveillance régulière durant les premiers mois et d'une nouvelle évaluation clinique simple en fin de traitement anti-coagulant.

La ***place du bilan de la coagulation*** devant une TVP inexpliquée reste débattue et variable d'une école à l'autre. Dans l'état actuel de nos connaissances, il paraît justifié de pratiquer un tel bilan dans les situations suivantes :

- sujets de moins de 40 ans (même en présence d'un facteur déclenchant) ;
- antécédents personnels de thromboses veineuses profondes ou superficielles récidivantes ;
- antécédents familiaux de TVP et/ou d'embolie(s) pulmonaire(s) inexpliquée(s) ;
- sujets de plus de 40 ans présentant une thrombose veineuse inhabituelle **(tableau 3)** ;
- devant l'association TVP, thrombose artérielle et/ou fausses couches à répétition.

Le bilan comporte alors :

- recherche d'un syndrome des antiphospholipides ;
- dosage de l'antithrombine, protéine C, protéine S libre ;
- test de résistance à la protéine C activée (tout résultat normal conduit à rechercher une mutation du facteur V par biologie moléculaire) ;
- recherche de l'allèle 20210 A de la prothrombine.

L'interprétation d'un tel bilan d'hémostase nécessite d'en connaître les limites :

- un traitement par les héparines entraîne une diminution de l'antithrombine ;
- un traitement par les antivitamine-K diminue les taux des protéines C et S (protéines vitamine-K dépendantes) ;
- la contraception par œstroprogestatifs et la grossesse diminuent le taux de protéine S.

La connaissance de ces données est impérative lorsque l'on souhaite effectuer un bilan de la coagulation dans de bonnes conditions.

> Pour un patient donné, le diagnostic de thrombophilie est clinique et non biologique. Il est évoqué devant des épisodes de thromboses veineuses répétés inexpliqués. La négativité d'un bilan de thrombophilie n'exclut pas le diagnostic, l'ensemble des facteurs responsables étant loin d'être répertorié.
>
> Il est raisonnable de proposer que tout bilan de thrombophlilie soit réalisé au décours d'une TVP (si possible 3 mois) et après un mois d'interruption des antivitamines K (avec éventuellement un relais par les HBPM si on envisage la poursuite du traitement ensuite).
>
> Son intérêt est essentiellement lié au dépistage familial qui peut engager pour les personnes atteintes :
>
> – une optimisation de la thrombo-prophylaxie en l'adaptant au niveau de risque ;
>
> – une orientation sur le choix d'une contraception chez la femme.

IV. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE ET PLANIFICATION DU SUIVI DU PATIENT

La maladie thrombo-embolique veineuse doit être prise en charge précocement, de façon adaptée à chaque cas, dans le souci :

- de ***prévenir au plus vite son extension*** et notamment l'embolie pulmonaire ;
- de prescrire un traitement hypo-coagulant en parfaite connaissance de la nécessité d'un ***équilibre thérapeutique précaire*** oscillant entre deux risques :
  - le sous-dosage exposant à l'extension du thrombus,
  - le sur-dosage exposant au risque hémorragique ;
- de respecter les contre-indications au traitement ;
- d'utiliser des molécules dont on maîtrise parfaitement la posologie, la cinétique et le maniement.

Une prise en charge thérapeutique optimale comporte trois volets :

- le traitement anti-coagulant proprement dit ;
- le traitement physique ;
- le traitement étiologique.

A. Le traitement anticoagulant

Il comporte deux temps :

- un traitement héparinique ;
- un relais aux antivitamines K.

Il ne sera bien sûr mis en route qu'après respect des contre-indications qui sont :

- antécédents de thrombopénie induite par l'héparine non fractionnées ou HBPM (TIH) ;
- troubles de l'hémostase entraînant un état d'hypo-coagulation avec tendance hémorragique ;
- lésions organiques hémorragiques ou susceptibles de saigner (notamment digestives) ;
- accident vasculaire cérébral hémorragique récent ;
- endocardites infectieuses aiguës en dehors de celles survenant sur prothèse mécanique.

Le traitement initial basé sur l'héparinothérapie et dans la très grande majorité des cas, repose sur les héparines de bas poids moléculaire.

De nos jours, l'hospitalisation pour mise en place de ce traitement n'est plus nécessaire de principe et doit être réservée à des cas très particuliers dont les plus fréquents sont :

- signes cliniques en faveur d'une embolie pulmonaire ;
- thrombose proximale avec risque embolique important ;
- pathologie cardio-respiratoire sous-jacente ;
- prévision d'un traitement anti-coagulant difficile à équilibrer ;
- insuffisance hépatique ;
- insuffisance rénale chronique ;

- pathologie avec risque hémorragique ;
- grossesse ;
- poids extrême (maigreur ou obésité) ;
- environnement socio-économique inadéquate (patient âgé vivant seul à domicile, compliance au traitement douteuse...).

Le traitement héparinique ne doit pas excéder une semaine à 10 jours en raison des risques de thrombopénie induite et le relais aux anti-vitamines K doit être instauré rapidement dès la 48e heure.

1. PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DU TRAITEMENT ANTI-THROMBOTIQUE (CF. CHAPITRE 14).

2. MODALITÉS PRATIQUES*

■ Pour la prise en charge de la thrombose veineuse profonde

Il convient de privilégier la dose unique d'HBPM qui, par rapport à deux injections, augmente le confort du patient mais suppose de respecter les contre-indications suivantes :

- sujet très âgé ;
- insuffisance rénale (quel qu'en soit le degré) ;
- risque hémorragique ;
- évolutivité du thrombus ;
- allergie à l'héparine.

Dans ces situations à risque, le recours à deux injections à 12 heures d'intervalle est à privilégier, voire l'hospitalisation pour héparinothérapie standard dans les situations les plus difficiles.

■ Modalités propres à la prise en charge thérapeutique de l'embolie pulmonaire

L'embolie pulmonaire non grave, peut bénéficier d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire. La tingaparine (innOhep®) et l'enoxoparine (Lovenox®) ont l'AMM dans cette indication.

En cas d'embolie pulmonaire sévère, le recours à l'héparine non fractionnée à dose hypocagulante reste la règle (posologie initiale 500 UI/kg/j précédé d'un bolus iv de 80 UI/kg).

L'embolie pulmonaire grave est du domaine du spécialiste en unité de soins intensifs.

- le traitement fibrinolytique y garde toute sa place ;
- l'embolectomie chirurgicale reste une indication rare en cas d'instabilité hémodynamique associée à un échec précoce ou une contre-indication du traitement fibrinolytique.

En cas de contre-indication formelle aux anticoagulants, un diagnostic de certitude est impératif. Si le résultat de l'écho-doppler veineux est douteux, le recours à la phlébocavographie s'impose. Deux cas de figure sont à envisager :

---

* question 175, « Prescription et surveillance d'un traitement anti-thrombotique »

1. **Il s'agit d'une thrombose veineuse proximale** (cave, ilio-fémorale ou poplitée) ***L'interruption partielle de la veine cave*** inférieure est licite après cavographie.
2. **La thrombose veineuse est distale** (surale voire suro-poplitée) :

   Une ***surveillance*** clinique échographique quotidienne est requise. En cas d'extension proximale (ce qui représente 1/4 des patients), l'interruption de la veine cave devient licite.

3. DURÉE DU TRAITEMENT

Elle est variable selon la persistance ou non des facteurs de risque. On peut concevoir une durée de :

- maximum 3 mois pour une thrombose sous-poplitée ;
- 3 à 6 mois pour une thrombose proximale avec facteur étiologique transitoire ;
- au moins 6 mois, pour une thrombose idiopathique c'est à dire sans facteur de risque objectivé ;
- prolongée (avec ré-évalaution régulière du rapport risque bénéfice) pour une MTE récidivante vraie ou pour une thrombose proximale avec persistance du facteur de risque (déficit en anti-thrombine, cancer évolutif, syndrome des anti-phospholipides) ;
- discussion au cas pas cas pour les autres thrombophilies.

B. Le traitement physique

Il est basé sur :

- le repos au lit ;
- la rééducation veineuse ;
- la contention élastique.

1. LE REPOS AU LIT

Il est classiquement prescrit durant les 3 premiers jours d'un traitement anticoagulant efficace, délai requis pour obtenir une stabilité et une fixation du caillot. Le patient est positionné membres inférieurs surélevés.

Face à une thrombose veineuse non compliquée, le développement du traitement ambulatoire d'une thrombose veineuse incite à encourager une déambulation encore plus précoce.

2. LA RÉÉDUCATION VEINEUSE

Elle débute dès les premières heures par de simples mouvements actifs au lit, de la tibio-tarsienne et du diaphragme afin d'activer la pompe veineuse.

Les techniques de rééducation veineuse plus élaborées en centre spécialisé sont réservées aux thromboses veineuses proximales très occlusives du sujet jeune.

3. LA CONTENTION ÉLASTIQUE

Elle est systématique, quotidienne, dès le lever, jusqu'à la fin du traitement anti-coagulant, voire au-delà en fonction du bilan des éventuelles séquelles.

Tant que persiste l'œdème, prescrire des bandes de contention étalonnées type biflex 17 en recouvrement bi-spires (en enroulement circulaire ou en chevrons suivant les écoles).

Le choix de la contention est basé sur la topographie de la thrombose veineuse. Le bas jarret n'est réservé qu'aux phlébites très distales. Dans les autres cas il convient d'avoir recours aux bas de contention ou aux collants classe II.

C. Le traitement étiologique

La prise en charge de la maladie thrombo-embolique veineuse est indissociable du traitement étiologique et de la suppression de la cause. Rappelons que la persistance ou non du facteur étiologique conditionne la durée générale du traitement.

D. Autres thérapeutiques

Ces thérapeutiques sont données ici à titre indicatif, elles sont d'indications très spécialisées. Il peut s'agir :

- de la thrombectomie chirurgicale ;
- du traitement thrombolytique intraveineux ;
- de l'interruption partielle de la veine cave inférieure.

CONCLUSION

La maladie thrombo-embolique veineuse est une pathologie aux implications socio-économiques importantes, à risque vital dont il importe de maîtriser la prise en charge tant au plan étiologique que thérapeutique. C'est un domaine constamment en évolution que ce soit par les techniques diagnostiques que par les stratégies thérapeutiques. La perspective à très court terme de nouveaux traitements anti-coagulants tels les anti-thrombiques directs ou indirects risque de modifier considérablement nos stratégies de même que l'amélioration des réseaux de soins permettant d'optimiser la prise en charge à domicile.

CHAPITRE 14* ➤ PRESCRIPTION D'UN TRAITEMENT ANTI-THROMBOTIQUE

Module 11. Synthèse clinique et thérapeutique
Question 175

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Prescrire et surveiller un traitement anti-thrombotique à titre préventif et curatif, à court et long terme.

Dans la majorité des cas, les traitements anticoagulants sont indiqués dans la pathologie thrombotique artérielle ou veineuse dans un but préventif (prévention de la maladie thromboembolique veineuse ou des accidents emboliques sur une fibrillation auriculaire par exemple) ou curatif (traitement de l'embolie pulmonaire ou de la thrombose veineuse à la phase initiale par exemple).

Nous détaillerons dans un premier temps les médicaments anti-thrombotiques disponibles, puis nous envisagerons leurs principaux protocoles d'utilisation.

I. LES MÉDICAMENTS

Les héparines et les anti-vitamine K (AVK) sont les deux classes thérapeutiques anti-thrombotiques actuellement disponibles.

A. Les héparines

Elles sont utilisées lors de l'initiation d'un traitement curatif en raison de leur rapidité d'action.

1. MODE D'ACTION

Elles agissent en se liant à l'anti-thrombine augmentant ainsi son affinité pour la thrombine (IIa) et le facteur X activé (Xa). On distingue deux classes d'héparines : les héparines non fractionnées de haut poids moléculaire ayant une activité anti-IIa et anti-Xa et les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) ayant principalement une activité anti-Xa.

2. MOLÉCULES DISPONIBLES

- Les héparines non fractionnées :
  - l'héparine sodique s'utilise par voie intraveineuse ce qui lui confère une action quasi-immédiate ;

* question validée par le collège des enseignants de médecine vasculaire

   - l'héparine calcique ou Calciparine® s'administre par voie sous-cutanée avec un délai d'efficacité retardé par rapport à la précédente.
- Les HBPM peuvent être prescrites en une ou deux injections par jour (cf. **tableau 1**) :
   - seuls l'INNOHEP® (tinzaparine) et la FRAXODI® (nadroparine calcique) se prescrivent en 1 injection journalière en traitement curatif ;
   - les autres HBPM (tels que par exemple l'enoxaparine ou la nadroparine) s'utilisent en 2 injections par jour en curatif et en 1 injection en préventif ;
   - l'ORGARAN® (danaparoide) n'est utilisé qu'en cas de thrombopénie à l'héparine en raison du faible taux d'allergie croisée avec les autres HBPM (moins de 5 %) ;
   - l'ARIXTRA® (fondaparinux) est la plus petite structure glucidique (pentasaccharide) capable de modifier l'anti-thrombine. Son activité est quasi exclusivement liée à une action anti-Xa indirecte.
   NB : l'INNOHEP® est la molécule qui a le ratio d'activité anti-IIa/anti Xa le plus élevé parmi les HBPM. Sous INNOHEP®, il est ainsi possible de constater un allongement du TCA.

3. CHOIX D'UNE HÉPARINE

Le recours à la voie intraveineuse (héparine non fractionnée sodique) est devenue exceptionnel, réservé aux pathologies urgentes prises en charge dans des services spécialisés et nécessitant une hypocoagulation efficace très rapide. Elle peut être utilisée également lorsque le contexte laisse présager des difficultés pour obtenir une anticoagulation correcte notamment chez les patients obèses ou en contexte d'inflammation biologique majeure.

L'héparine non fractionnée en sous cutané (CALCIPARINE®) n'est utilisée qu'en cas d'insuffisance rénale significative (contre-indiquant les HBPM). Pour certains, elle reste indiquée en première intention dans la prévention secondaire des accidents ischémiques en cas de cardiopathie emboligène telle que l'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (hors AMM).

Dans tous les autres cas, les HBPM doivent être privilégiées en première intention en raison de leur facilité d'utilisation et de leur meilleure tolérance.

Pour le cas particulier de la maladie thrombo-embolique veineuse, l'INNOHEP® est la seule HBPM ayant l'AMM pour le traitement de l'embolie pulmonaire non grave en milieu hospitalier et pour le traitement curatif des phlébites proximales en ambulatoire.

Tableau 1. Les héparines de bas poids moléculaire.

Produits	Présentation	Voie d'administration	Traitement curatif	Traitement préventif
Enoxaparine Lovenox® 20 mg 40 mg 60 mg 80 mg 100 mg	Seringues de : 0,2 ml 0,4 ml 0,6 ml 0,8 ml 1,0 ml	sous cutanée 2 injections/jour	100-120 UI AX_a/kg par injection toutes les 12 h (1 mg = 100 AX_A)	1 injection de Lovenox 40 mg par jour
Tédelparine Fragmine® 2 500 5 000 10 000	Seringues de 2 ml 2 ml 1 ml	sous cutanée 2 injections/j	100-120 UI AX_a/kg par injection toutes les 12 h	Non démontré
Reviparine Clivarine® 1 750 4 200	Seringues de : 0,25 ml 0,6 ml	sous cutanée 2 injections/jour	100-120 UI AX_a/kg par injection toutes les 12 h	Non démontré
Nadroparine Fraxiparine® 5 000 7 500 10 000 15 000 20 000 25 000	Seringues de 0,2 ml 0,3 ml 0,4 ml 0,6 ml 0,8 ml 1,0 ml	sous cutanée 2 injections/jour	225 UI AX_aIC/kg par injection toutes les 12 h	1 injection de Fraxiparine 0,3 ml par jour
Nadroparine Calcique Fraxodi® 11400 15200 19000	Seringues de : 0,6 ml 0,8 ml 1 ml	Sous cutanée 1 injection/jour	171 UI AX_a/kg/j	Non indiqué dans le traitement préventif
Tinzaparine Innohep® 2 500 3 500 4 500 10000 14000 18000 40000	Seringues de : 0,25 ml 0,35ml 0,45 ml 0,5 ml 0,7 ml 0,9 ml 2 ml	Sous cutanée 1 injection/jour	175 UI AX_a/kg/j	Extension d'AMM en cours

UI AX_a : unité internationale anti-Xa

4. CONTRE-INDICATIONS DES HÉPARINES

- Liées à la pathologie : les héparines sont classiquement contre-indiquées en cas de dissection aortique, d'endocardite, ou de péricardite et de toutes pathologies hémorragiques évolutives.
- Liées au terrain : **les HBPM sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère** définie selon les recommandations de l'AFSSAPS par une clairance inférieure à 30 ml/mn. Leur utilisation est en outre déconseillée en traitement prolongé (plus de 10 jours) chez le sujet âgé et en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance entre 30-60 ml/mn). Il est donc recommandé de calculer la clairance de la créatininémie chez tout patient à risque hémorragique (notamment le sujet âgé) à l'aide de la formule de Cokroft.

5. SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT HÉPARINIQUE CURATIF

■ Efficacité

La surveillance de l'efficacité biologique n'est nécessaire qu'avec les héparines non fractionnées. Le TCA est surveillé réguièrement avec l'héparine intraveineuse et 4 heures après la 2e injection puis toutes les 8 heures avec la CALCIPARINE®. L'objectif souhaité se situe entre 2 et 3 fois le temps témoin.

En l'absence ou en en cas d'allongement du TCA base (secondaire à une hyperfibrinogénémie ou à un syndrome des anti-phopholipides par exemple) ou dans les exceptionnels déficits en anti-thrombine, il est indiqué de surveiller l'efficacité du traitement par le dosage de l'héparinémie (ou activité anti-IIa). La cible est comrise entre 0,3 à 0,6 UI/ml.

L'efficacité biologique des HBPM ne se surveille qu'en cas de risque de surdosage, principalement dans l'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatininémie entre 30 et 60 ml/mn) et en cas de traitement prolongé chez le sujet âgé. Une activité anti-Xa est réalisée 4 heures après la 3e injection et doit être inférieure à 1,2 UI/ml.

■ Tolérance

Outre les complications hémorragiques peu fréquentes en cas de bonne utilisation des héparines, la principale complication est la survenue d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) potentiellement grave par ses complications thrombotiques.

L'héparine induit une thrombopénie par 2 mécanismes : soit par potentialisation de l'agrégation plaquettaire (type I) généralement bénigne et précoce (à partir de J2) soit par génération d'anticorps anti-héparine complexés aux plaquettes (type II) entraînant une activation et une consommation plaquettaire (grave et retardée après 5j).

Les TIH sont beaucoup moins fréquentes avec les HBPM qu'avec les HNF (moins de 1/1 000 vs 3 à 5 %).

Quel que soit le type d'héparines, elles imposent la surveillance du taux de plaquettes au moins 2 fois par semaine de J4 à J21.

Les allergies cutanées (aux sites d'injection ou rash morbilliforme) sont assez fréquentes (10 %) mais n'imposent pas toujours l'arrêt du traitement.

B. Les antivitamine K (AVK)

Les AVK sont généralement utilisés en relais des héparines lorsque l'indication d'un traitement anticoagulant prolongé est retenue.

1. MODE D'ACTION

Ils agissent en diminuant la concentration plasmatique des facteurs activateurs de la coagulation vitamine-K dépendants à savoir les facteurs II, VII, IX et X.

2. MOLÉCULES DISPONIBLES (CF. TABLEAU 2)

Les molécules disponibles diffèrent principalement par leur demi-vie. Les AVK de très courte demi-vie, donnés en 3 prises par jour (PINDIONE®) sont très peu utilisés.

Le SINTROM® (acecoumarol) est utilisé en 2 prises par jour en raison de sa demi-vie courte alors que le PREVISCAN® (fluindione) et la COUMADINE® (warfarine) sont administrés en 1 prise par jour.

Tableau 2. Les anti-vitamine K.

Produit	Demi-vie (en heures)	Durée (en heures)
SEMI-LENTS		
Pindione® *(phénindione)*	8	48 - 72
Sintrom® *(acénocoumarol)*	8	48 - 96
LENTS		
Préviscan® *(fluindione)*	30	48 - 92
Apegmone® *(tioclomarol)*	24	48 - 72
TRÈS LENTS		
Coumadine® *(warfarine)*	35 - 45	96 - 120

3. CHOIX D'UN AVK

Le choix d'un AVK est souvent conditionné par les habitudes de chaque praticien. En cas de surdosage authentifié, de risque de surdosage ou d'utilisation de courte durée, il vaut mieux introduire un AVK à demi-vie courte. En cas d'instabilité conduisant à des modifications fréquentes de doses ou de traitement au long cours, on choisira un AVK à demi-vie longue.

Une résistance à un AVK peut parfois imposer le changement de classe d'AVK. Ces résistances sont rarement croisées. Il faut savoir incriminer, dans ces situations, une étiologie alimentaire (régimes).

4. SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT PAR AVK

La surveillance d'un traitement par AVK se réalise au moyen du calcul de l'INR (ratio standardisé du temps de Quick du patient sur le temps de Quick du témoin).

Un premier INR est réalisé après la 2e prise pour dépister précocement une hypersensibilité aux AVK, relativement fréquente chez le sujet âgé.

La zone cible souhaitée lors du second INR réalisé à J3ou J4 se situe :

- entre 2 et 3 sous SINTROM® (soit après la 5e prise), l'état d'équilibre étant obtenu ;
- entre 1,5 et 2 sous COUMADINE® ou PREVISCAN® (soit après la 3e prise) car l'état d'équilibre n'est pas obtenu (pour le PREVISCAN, l'équilibre est obtenu après 5 demi-vies soit 150 heures soit 6 jours).

Au long cours, en cas de stabilité, l'INR est dosé 1 fois par mois.

5. CONTRE-INDICATIONS

- Pathologies à risque hémorragique évolutives (ulcères digestifs, hypertension portale, insuffisance hépatique etc.).
- Grossesse et allaitement.
- Associations médicamenteuses fortement déconseillées : le miconazole, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le chloramphénicol, le diflunisal, la ticlopidine, le latamoxef.

6. ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES NÉCESSITANT DES PRÉCAUTIONS D'EMPLOI (CF. TABLEAU 3)

La liste des médicaments associés doit être dressée scrupuleusement. Le patient doit être informé que de nombreux médicaments interagissent avec les AVK aussi bien dans le sens du surdosage que du sous dosage. Toute automédication doit être proscrite.

7. CONDUITE À TENIR EN CAS DE SURDOSAGE

- En cas de saignement majeur avec INR > 5 : arrêt de l'A.V.K, injection de 10 mg de vitamine K1 et discuter l'administration de facteurs de la coagulation (PPSB), notamment si le pronostic vital est engagé ou en cas de geste invasif nécessaire.

  1 flacon de KASKADIL (PPSB) augmente le TP d'environ 15 %
- En l'absence de saignement majeur :
  - si l'INR est inférieur à 9 sans risque hémorragique : diminuer la dose d'AVK ou supprimer la ou les prochaines prises d'AVK et reprendre à dose réduite ;
  - si l'INR est supérieur à 9 sans risque hémorragique, supprimer la prochaine prise, administrer 5 mg de vitamine K1 per os et reprendre l'AVK quand l'INR revient dans la cible. INR quotidien ;
  - si l'INR est supérieur 5 avec risque hémorragique : supprimer la prochaine prise, administrer 5 mg de vitamine K1 per os et reprendre l'AVK quand l'INR revient dans la cible. INR quotidien.

Tableau 3. Interactions médicamenteuses.

Action	Mécanismes	Médicaments
POTENTIALISATRICE (augmente le risque hémorragique)	• Diminution de la synthèse bactérienne endogène de vitamine K	• ATB large spectre : chloramphenicol • céfalotine (Kéflin®) • latamoxef (Moxalactam®) • tétracycline • néomycine
	• Diminution du catabolisme des AVK (inhibition enzymatique	• miconazole fluconazole • chloramphénicol • disulfirame • allopurinol • cimetidine • disulfirane (antabuse) • cotrimoxazole (Bactrim®) • tamoxifène • fluvoxamine (Floxyfral®)
	• Diminution de la synthèse hépatique de PPSB	• salicylés • quinine • paracétamol • stéroïdes anabolisants • latamoxef • anti-thyroïdiens
	• Défixation protéique	• phénylbutazone et ses dérivés • les hypolipémiants type clofibrate • hypoglycémiants • sulfamides • salicylés • stéroïdes anabolisants • quinolones : acide nalidixique (Negram®), acide oxalinique (Urotrate®), ofloxacine (Oflocet®), fluméquine (Apurone®) • propaférone (Rythmol®)
	• Diminution clearance rénale	• probénécide
	• Autres	• amiodarone • danazol • cisapride (Prepulsid®) • nitroimidazole (Flagyl®) • pentoxifylline (Torental®) • salazopyrine
INHIBITRICE (diminue l'effet des anticoagulants)	• Diminution de la résorption digestive	• antiacides, pansements gastriques • charbons • cholestyramine (Questran®) • paraffine • sucralfate (Keal®)
	• Augmentation de la synthèse hépatique de PPSB	• œstrogènes • corticoïdes
	• Induction enzymatique	• barbituriques • carbamazepine • meprobamate • grisefulvine • rifampicine • metformine • aminoglutethimide (Orimeteme®)

II. LES PROTOCOLES

A. Les protocoles curatifs

Le terme « curatif » n'est pas rigoureusement exact puisqu'une fois le thrombus constitué, le seul traitement curatif ne peut être que fibrinolytique. Les protocoles anticoagulants « curatifs » sont indiqués pour éviter les récidives précoces ou tardives, l'extension locale du thrombus et créer les conditions locales favorables à la fibrinolyse « physiologique ».

Les pathologies thrombotiques nécessitant ce type de protocole sont de nature :

- Artérielle :
  - accidents coronariens primaires ;
  - resténoses après un geste endovasculaire ;
  - accidents vasculaires cérébraux emboliques (prévention primaire dans l'ACFA ou secondaire après un accident transitoire) ;
  - ischémies aiguës ou subaiguës des membres inférieurs ;
  - prévention de la thrombose sur valve mécanique.
- Ou veineuse :
  - embolies pulmonaires ou phlébites profondes ;
  - cœur pulmonaire post-embolique.

1. TRAITEMENT CURATIF PAR HÉPARINE NON FRACTIONNÉE

- La dose hypocoagulante est de 500 ui/kg/j

  Exemples (pour un patient de 60 kg) avec :
  - **l'héparine sodique :**

    500 ui/kg/j soit 30 000 ui/24 h en continue à la seringue électrique.
    TCA 4 heures après le début du traitement
    Objectif TCA entre 2 et 3 fois le témoin
    Modifications de dose par pallier de 2000 à 4 000 ui/24h
    NFS-plaquettes 2 fois par semaine de J4 à J21.
  - **l'héparine calcique :**

    500 ui/kg/j équivaut à 0,2 ml/10kg/24 heures en 3 injections
    soit 0,4 ml de CALCIPARINE® 3 fois par jour
    1er TCA 4 heures après la 2e injection
    Objectif TCA entre 2 et 3 fois le témoin
    Modification de dose par pallier de 0,05 à 0,1 ml **pour chaque injection**.
    NFS-plaquettes 2 fois par semaine de J4 à J21.

    NB : compte tenu du délai d'action de la CALCIPARINE®, il est ainsi conseillé lors de l'initiation de ce traitement par voie sous-cutanée, de réaliser un bolus d'héparine sodique en intraveineux de 50 à 100 unités/kg pour couvrir les premières heures.

2. TRAITEMENT CURATIF PAR HBPM

La dose hypocoagulante est de 171 à 175 ui/kg/j pour les HBPM en une injection par jour ou de 100 ui/kg/12h pour les HBPM s'utilisant en 2 injections par jour.

- Exemples pour un patient de 60 kg.
  - **en 1 injection par jour :**
    INNOHEP® ou FRAXODI® : 0,5 ml/j en sous-cutané.
    Pas de surveillance de l'activité anti-Xa en l'absence de situation à risque hémorragique ; NFS-plaquettes 2 fois par semaine de J4 à J21.
  - **en 2 injections par jour :**
    LOVENOX® ou FRAXIPARINE® : 6 000 ui soit 0,6 ml **deux fois** par jour en sous-cutané.
    Pas de surveillance l'activité anti Xa en l'absence de situation à risque hémorragique.
    NFS-plaquettes 2 fois par semaine de J4 à J21.

3. TRAITEMENT CURATIF PAR AVK

Il est proposé dès que le risque de récidive thrombotique est prolongé ou permanent.

L'objectif dépend de l'indication :

- entre 2 et 3 pour la maladie thrombo-embolique veineuse et la fibrillation auriculaire ;
- entre 2,5 et 3,5 pour les valves cardiaques mécaniques.

4. LES RELAIS HÉPARINE-AVK

■ Relais Héparine-AVK

Pour arrêter l'héparinothérapie, on insiste sur l'importance d'obtenir « un chevauchement » de 48 heures d'héparinothérapie et d'hypocoagulation par AVK efficaces (TCA et l'INR entre 2 et 3 pendant 48h).

■ Relais AVK-héparine

Lorsqu'un geste invasif ou une intervention chirurgicale est prévue, les AVK doivent être arrêtés et relayés par une héparinothérapie (débutée habituellement le lendemain de l'arrêt des AVK). En règle générale, le recours aux HBPM autorise une gestion ambulatoire du relais sous réserve de la bonne compréhension et adhésion du patient. L'injection d'héparine (fractionnée ou non) précédant le geste n'est pas réalisée. L'héparinothérapie et le traitement AVK sont repris immédiatement après le geste.

B. Les protocoles préventifs

Les anticoagulants en prévention primaire ne se discutent que dans le domaine de la maladie thrombo-embolique veineuse.

1. LES HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRES

Elles ont démontré leur efficacité préventive dans la maladie thrombo-embolique en comparaison avec les héparines non fractionnées tant en milieu chirurgical que médical.

Elles sont utilisées en cas de facteur de risque majeur (contexte post-opératoire, post-partum, paralysies) ou en milieu médical en cas de survenue d'un facteur déclenchant sur un terrain à risque.

■ En contexte post-opératoire

Le protocole préventif varie en fonction du risque lié au type de chirurgie. Une prévention médicamenteuse n'est indiquée qu'en cas de risque modéré (1 injection de LOVENOX® 0,2 ml/j en sous cutané) ou élevé comme dans les chirurgies orthopédiques, abdominales ou carcinologiques (1 injection de LOVENOX® 0,4 ml/j en sous cutané).

■ En milieu médical

Dans les situations à risque modéré ou élevé, la dose préventive actuellement retenue est 4 000 unités anti-Xa soit 0,4 ml de LOVENOX® en sous cutané.

Tout comme pour le traitement curatif, la surveillance de la tolérance impose la prescription d'une numération plaquettaire 2 fois par semaine de J4 à J21.

La surveillance de l'efficacité biologique ne se réalise qu'en cas de risque de surdosage ou de pathologies particulièrement à risque hémorragique. Dans ces cas particuliers, l'évaluation de l'activité anti-Xa est réalisée 4 heures après la 3e injection et doit être inférieure à 0,5 UI/ml.

NB : indications du LOVENOX® 40 mg par jour en SC en milieu médical.

Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë :

- insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA ;
- insuffisance respiratoire aiguë ;
- épisode d'infection aiguë associé à au moins un autre facteur de risque thrombo-embolique veineux.

2. LES HÉPARINES NON FRACTIONNÉES

Elles ne sont utilisées en prévention de la maladie thromboembolique qu'en cas de contre-indication aux HBPM c'est-à-dire en cas d'insuffisance rénale sévère (aiguë ou chronique). Le schéma habituellement recommandé est celui proposé par KAKKAR : 2 à 3 injections de 0,2 ml de CALCIPARINE® en sous cutané par jour sans surveillance du TCA.

Récemment l'ARIXTRA® vient d'obtenir l'AMM en prévention de la maladie thromboembolique veineuse en post-opératoire de la chirurgie de hanche et du genou.

3. LES AVK À FAIBLES DOSES

En cas de nécessité d'un traitement préventif prolongé (par exemple, lors du port de plâtre pendant plus de 3 mois), certaines équipes proposent l'administration d'AVK à faibles doses pour équilibrer l'INR entre 1,5 et 2. Ce schéma n'a jamais été validé scientifiquement.

III. PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Le ximélagatran est un médicament anticoagulant très prometteur, inhibiteur direct de la thrombine. Il s'administre per os en deux prises par jour, sans surveillance biologique de son efficacité. Des études cliniques ont été réalisées dans le domaine de la prévention primaire ou secondaire du risque thrombo-embolique veineux et artériel, à court et à long terme. L'existence d'une toxicité hépatique nécessite une surveillance biologique des enzymes hépatiques. De nombreuses d'AMM sont en attente (dans la fibrillation auriculaire, le traitement des récidives précoces et à long terme des phlébites et embolie pulmonaire, le traitement préventif de la maladie thromboembolique veineuse en milieu médical).

Des dérivés retard du pentasaccharide, d'action prolongée, permettant son d'administration en sous cutané une fois par semaine dans le traitement préventif des phlébites et des embolies pulmonaires sont en cours de développement.

CHAPITRE 15 ➤ ACCIDENTS DES ANTICOAGULANTS

Module 11. Synthèse clinique et thérapeutique
Question 182

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Diagnostiquer un accident des anticoagulants.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

Les accidents hémorragiques sont les complications les plus préoccupantes des anticoagulants par leur fréquence et leur gravité. Ces accidents peuvent être favorisés par des facteurs liés aux patients. La surveillance biologique des anticoagulants permet traditionnellement de prédire l'augmentation du risque hémorragique (anti-vitamines K, héparines). Le respect des règles de bon usage de ces médicaments est susceptible de réduire la fréquence des complications hémorragiques.

Les saignements sont considérés comme majeurs lorsqu'ils sont intracrâniens ou rétropéritonéaux, s'ils nécessitent une hospitalisation ou une transfusion, s'ils nécessitent un geste chirrugical ou s'ils entraînent le décès. En l'absence de ces critères les saignements sont définis comme mineurs.

L'apparition de nouveaux antithrombotiques (notamment le ximélagatran : exanta) pourrait modifier l'épidémiologie des complications de ces médicaments. Une meilleure biodisponibilité et une moindre variabilité inter-individuelle semblent favorables mais les conséquences de l'absence de surveillance biologique et d'antagoniste spécifique pourraient limiter leur bénéfice.

Pour toute prescription d'anti-thrombotiques les bénéfices et les risques potentiels du traitement doivent être pesés et réévalués régulièrement.

I. LES ANTIVITAMINES K (AVK)

A. Accidents hémorragiques

La fréquence de ces accidents dépend du terrain (avant tout l'âge), de l'intensité du traitement (INR), des pathologies associées, d'éventuelles interférences médicamenteuses et de la durée de traitement AVK.

1. FACTEURS FAVORISANTS

- Niveau d'INR

Dans la plupart des cas, c'est un surdosage thérapeutique qui est à l'origine des accidents hémorragiques des AVK. Cependant des exceptions sont possibles lorsque le traitement aggrave un saignement favorisé par une autre

cause médicale (ulcère hémorragique induit par les anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple). Il y a une relation étroite entre l'intensité du traitement AVK (reflétée par l'INR) et le risque de saignement. Le risque de saignement intracrânien augmente de façon très importante lorsque l'INR est supérieur à 4 (risque multiplié par 2 pour chaque augmentation de l'INR de 1).

■ Comorbidités

Un âge supérieur à 75 ans augmente le risque d'accident hémorragique lors d'un surdosage (saignement intracrânien notamment). Les autres facteurs de risque hémorragique sont les antécédents d'ulcère hémorragique, l'hypertension artérielle, les antécédents d'accident vasculaire cérébral ischémique, un cancer évolutif, une insuffisance cardiaque sévère ou instable, une insuffisance rénale.

■ Médicaments associés

L'augmentation du risque hémorragique sous AVK par l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens non salicylés (AINS), agissant directement sur l'hémostase primaire, est bien documentée. Les autres médicaments sont susceptibles d'augmenter le risque hémorragique par déséquilibre de l'INR. La liste des médicaments pouvant interférer avec les AVK est importante. Nous citerons l'amiodarone, l'érythromycine, les fibrates, les hormones thyroïdiennes, l'isoniazide, les statines (effet potentialisateur) et la carbamazépine, la cholestyramine, la rifampicine, la vitamine K (effet inhibiteur). Certaines associations sont déconseillées du fait du risque hémorragique accru (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, stéroïdes), d'autres sont contre-indiquées (aspirine à plus de 3 g/24 h, miconazole, phénylbutazone, milepertuis : plante utilisée en phytothérapie). Dans tous les cas il faut garder à l'esprit que toute molécule est susceptible de modifier l'équilibre du traitement anticoagulant et que toute nouvelle prescription doit faire rechercher une interaction éventuelle, envisager une modification de posologie et surtout une surveillance biologique accrue.

■ Durée du traitement

La fréquence des complications hémorragiques augmente parallèlement à la durée du traitement AVK. Les premières semaines du traitement constituent une période à risque accru de survenue d'une hémorragie. ***La durée du traitement anticoagulant doit faire l'objet d'une réévaluation régulière en fonction du rapport risque/bénéfice.***

2. CONDUITE À TENIR

Outre la prise en charge spécifique de chaque type d'hémorragie, les principes généraux, en cas de surdosage par AVK (recommandations du Groupe d'Études sur l'Hémostase et la Thrombose) sont :

- INR supérieur à la cible mais inférieur à 5 et absence de saignement : supprimer la prochaine prise et réduire la dose ensuite.
- INR compris entre 5 et 9 et absence de saignement : suspendre le traitement AVK, discuter l'administration de 1 à 2 mg de vitamine K1 *per os*, réaliser un INR tous les jours et reprendre le traitement à

une dose plus faible lorsque l'INR est à nouveau dans la zone thérapeutique.

- INR > 9 et absence de saignement : 2 à 5 mg de vitamine K1 *per os*, supprimer la prise suivante, réaliser un INR tous les jours et reprendre le traitement à une dose plus faible lorsque l'INR est à nouveau dans la zone thérapeutique.
- INR > 5 et saignement majeur : Vitamine K1, 10 milligrammes en intraveineux lent et facteurs de coagulation (Kaskadil® retenir qu'un flacon augmente le TP de 15 %) après avis spécialisé, prise en charge spécifique du saignement selon sa topographie et sa gravité.

3. PRÉVENTION DES ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES DES AVK

La prévention des accidents hémorragiques est une priorité. Elle repose sur l'éducation du patient : bonne observance thérapeutique, éviter toute automédication, régime alimentaire adapté (éviter le recours trop fréquent aux aliments riches en vitamine K : chou, tomates, épinards...), surveillance biologique régulière (INR) avec carnet de surveillance. Dans certains pays l'importance de la prévention a conduit à professionnaliser le suivi du traitement anticoagulant (cliniques de suivi des traitements anticoagulants).

B. Autres complications des anti-vitamines K

Les effets secondaires des AVK peuvent être propres à chacune des 3 molécules disponibles en France (coumariniques : warfarine ou acénocoumarol et indanedione : fluindione). Ils sont plus rares que les complications hémorragiques. Des observations d'hépatite cholestatique ou cytolytique ou d'atteinte rénale (néphrite interstitielle aiguë), de neutropénie ou de thrombopénie ont été rapportées sous fluindione. Des troubles digestifs peuvent être observés avec les coumariniques. Les effets secondaires cutanés sont communs à tous les AVK, en particulier les exceptionnelles nécroses cutanées apparaissant en début de traitement chez les malades ayant un déficit hétérozygote en protéine C.

II. HÉPARINES (HÉPARINE NON FRACTIONNÉE – HNF ET HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE – HBPM)

A. Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

Une thrombopénie induite par l'héparine est une complication du traitement due à des auto-anticorps pouvant entraîner des thromboses veineuses et artérielles. Ces auto-anticorps sont dirigés contre un complexe d'héparine et de facteur 4 plaquettaire. Une TIH peut survenir sous HNF ou HBPM quels que soient la posologie et le mode d'administration.

1. CRITÈRES DU DIAGNOSTIC

La TIH est un syndrome dont la définition est clinique et biologique.

■ Critères cliniques

Le diagnostic doit être évoqué devant une diminution du compte plaquettaire de 40 % ou plus, pendant la surveillance du traitement, à partir du 5e jour. La survenue d'une telle thrombopénie est souvent rapide et importante (< 100 Giga/L) mais elle peut être progressive. La thrombopénie peut survenir plus tôt en cas d'exposition antérieure. L'évolution de la numération plaquettaire doit être analysée, la correction après arrêt de l'héparinothérapie est un argument en faveur du diagnostic.

La TIH peut s'accompagner de manifestations thrombotiques symptomatiques, veineuses ou artérielles. Elles seront parfois asymptomatiques lorsque la thrombopénie survient et doivent être cherchées attentivement. Parfois la TIH est responsable de l'extension de la thrombose ayant motivé le traitement.

Toute manifestation thrombotique artérielle ou veineuse sous héparine à posologie préventive ou curative doit faire évoquer la possibilité d'une TIH.

■ Critères biologiques

Deux types de tests peuvent détecter les anticorps dirigés contre les complexes héparine-facteur 4 plaquettaire :

- tests fonctionnels : test d'agrégation plaquettaire avec le plasma du malade en présence d'HNF ou d'HBPM ;
- tests immunologiques : test ELISA.

Ces recherches doivent être réalisées dans un laboratoire d'hématologie spécialisé.

2. CONDUITE À TENIR

Compte tenu de la gravité des manifestations thrombotiques au cours d'une TIH, il est nécessaire, dès que ce diagnostic est suspecté :

- d'interrompre l'héparinothérapie ;
- de débuter un traitement antithrombotique de substitution :
  - soit par danaparoïde sodique (Orgaran®),
  - soit par lépirudine (Refludan®).

3. PRÉVENTION DE LA TIH

- Prescription raisonnée de l'héparinothérapie (bénéfice/risque).
- Relais AVK précoce si traitement prolongé.
- Numération plaquettaire bi-hebdomadaire chez tous les malades traités par héparine à posologie préventive ou curative.

B. Hémorragies

La fréquence des accidents hémorragiques des héparines dépend de l'intensité du traitement et est également favorisée par d'autres médicaments ou des

pathologies du patient traité. La fréquence des hémorragies n'est pas différente pour un patient traité par héparine non fractionnée par voie intraveineuse continue ou par voie sous-cutanée. La fréquence des saignements n'est pas plus élevée lors d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) que lors d'un traitement par héparine non fractionnée (HNF).

1. CIRCONSTANCES FAVORISANTES

Les gestes invasifs et les situations chirurgicales augmentent le risque de complication hémorragique des héparines.

■ Effet de la dose

La fréquence des saignements sous héparines dépend de la dose administrée et les complications sont plus fréquentes lors du traitement d'une thrombose constituée que lors du traitement prophylactique : soit en raison d'un surdosage, soit en raison d'une pathologie associée.

■ Médicaments associés

La fréquence des hémorragies sous héparine est augmentée par les traitements anti-thrombotiques qui peuvent être associés (aspirine, anti-IIb/IIIa, thrombolytiques).

Un âge supérieur à 70 ans, une insuffisance rénale, notamment pour les héparines de bas poids moléculaire, sont des facteurs favorisant les complications hémorragiques des héparines.

2. CONDUITE À TENIR

En cas de saignement majeur associé à un surdosage (authentifié par TCA et/ou héparinémie demandés en urgence), une éventuelle décision de neutraliser le traitement peut être prise. Le sulfate de protamine neutralise complètement les effets anticoagulants de l'héparine non fractionnée (1 mg de sulfate de protamine neutralise complètement 100 UI d'héparine non fractionnée). L'efficacité de la protamine est moins bonne pour neutraliser les HBPM. La décision de neutraliser doit tenir compte des accidents rares mais graves du sulfate de protamine (bradycardie, hypotension, choc anaphylactique) nécessitant une surveillance adaptée du patient.

III. PENTASACCHARIDE

Le pentasaccharide est un médicament anti-Xa sélectif. Il est obtenu par synthèse chimique. Il se fixe sélectivement à l'antithrombine et catalyse sélectivement l'inactivation du facteur Xa.

Il s'administre exclusivement par voie parentérale, sa demi-vie permet une administration uni-quotidienne.

Ce médicament a prouvé son efficacité pour la prophylaxie des thromboses veineuses après chirurgie majeure de la hanche et du genou et le traitement curatif des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires.

A. Accidents hémorragiques

- Leur fréquence avec le pentasaccharide n'est pas supérieure à celle des HBPM.
- Aucun antidote spécifique n'est disponible actuellement pour cette molécule.

B. Autres effets secondaires

Le pentasaccharide n'interfère pas avec les plaquettes in vitro et aucun cas de TIH n'a été rapporté actuellement.

IV. HÉPARINOÏDES

Le danaparoïde sodique (Orgaran®) est un héparinoïde de faible poids moléculaire, c'est un mélange de glycosamino-glycanes extraits de la muqueuse intestinale de porc, composé surtout de sulfate d'héparane sans aucun fragment héparinique.

A. Accidents hémorragiques

Les facteurs associés aux complications hémorragiques du danaparoïde sont :

- liés au patient : insuffisance rénale ;
- liés aux traitements associés : intervention chirurgicale, geste invasif, médicaments (aspirine).

B. Thromboses induites

- Le danaparoïde a une réactivité croisée avec les anticorps dirigés contre les complexes héparine-facteur 4 plaquettaire moins fréquente que les HBPM, ce qui en permet l'utilisation dans les TIH.
- À noter la possibilité d'exceptionnelles manifestations thrombotiques graves liés à une réactivité croisée avec les anticorps anti-héparine-facteur 4 plaquettaire.

C. Autres effets secondaires

- Éruptions cutanées.
- Réactions d'hypersensibilité locale ou générale.

V. MÉLAGATRAN ET XIMÉLAGATRAN

- Le mélagatran et sa prodrogue, le ximélagatran (qui peut être administré per os) sont des inhibiteurs directs de la thrombine. Ils ont montré leur efficacité dans la prophylaxie des thromboses après chirurgie

majeure de la hanche et du genou. Le ximélagatran a montré son efficacité dans le traitement de la fibrillation atriale, de la maladie thromboembolique veineuse à la phase aiguë et pour la prophylaxie secondaire lorsque le traitement est prolongé au-delà de 6 mois.

- En raison d'une faible variabilité inter-individuelle aucune surveillance biologique de l'efficacité et aucune adaptation posologique ne sont recommandées.

A. Accidents hémorragiques

La fréquence des accidents hémorragiques majeurs n'est pas plus importante avec le ximélagatran qu'avec le traitement conventionnel de la maladie thrombo-embolique veineuse à la phase aiguë de la maladie.

Cependant :

- pas de test d'efficacité permettant de détecter un surdosage biologique ;
- pas d'antidote spécifique de la molécule.

B. Atteinte hépatique

5 à 10 % des patients traités par ximélagatran présentent une augmentation des transaminases dont l'évolution peut être favorable en poursuivant le traitement ou nécessiter dans d'autres cas son interruption. Si une autorisation de mise sur le marché est accordée, une surveillance systématique des transaminases sera demandée, dont les modalités restent à préciser.

Module 11. Synthèse clinique et thérapeutique
Question 186

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Diagnostiquer une asthénie et une fatigabilité.

INTRODUCTION

La fatigue et l'asthénie sont des motifs fréquents de consultation en médecine générale. Ces symptômes sont parfois le signe de pathologies somatiques, et plus souvent de troubles psychiatriques tels que la dépression. Ils peuvent aussi résulter de facteurs d'environnement. En fait, ils restent dans la plupart des cas sans explication médicale, symptômes « fonctionnels » par excellence. L'asthénie doit être abordée d'emblée comme un problème psychosomatique, car une dimension psychique, en particulier **motivationnelle**, n'est jamais absente de la plainte de fatigue : « être fatigué, c'est à la fois éprouver une incapacité et *s'y abandonner* », écrivait Henri Ey.

Lorsqu'elle persiste, l'asthénie pose des problèmes complexes et parfois désespérants au praticien : Ne « laisse-t-on pas passer » une cause médicale ? Faut-il prescrire des examens complémentaires ? Comment dépister une dépression « masquée », un trouble anxieux ou de personnalité, si le patient n'exprime pas de souffrance psychologique ?

I. DÉFINITIONS

La fatigue est un phénomène **physiologique** qui associe une baisse des performances (musculaires, sensorielles ou cognitives) induite par l'effort (physique ou mental) et réversible par le repos, à un vécu généralement désagréable incitant à cesser l'effort. La fatigue comporte donc un versant **objectif**, théoriquement mesurable (ce qui n'est faisable en pratique que pour la fatigue musculaire), et un versant **subjectif**, sans qu'il y ait nécessairement de concordance entre ces deux éléments.

La fatigabilité traduit l'apparition anormalement précoce de la sensation de fatigue au cours de l'effort. Si elle s'exprime dans le domaine musculaire en l'absence de sensation de fatigue au repos, elle doit faire évoquer une pathologie neurologique.

Le terme d'**asthénie** caractérise une fatigue **pathologique** : sensation de fatigue généralement chronique sans cause immédiate (absence d'effort ou effort minime) qui n'est pas effacée par le repos. L'asthénie s'accompagne souvent d'une perte de l'élan vers l'activité ou **adynamie**. L'asthénie peut être d'origine

somatique, psychique, ou environnementale (réactionnelle), et résulte souvent d'une intrication de ces différents facteurs.

La **psychasthénie** désigne souvent par extension toute asthénie d'origine psychique. Il est plus précis de réserver ce terme à un **trouble de personnalité** dont les traits associent : le sentiment « d'incomplétude » (caractère insuffisant et inachevé que les sujets attribuent à tous leurs phénomènes psychologiques), la tendance aux scrupules et aux doutes, l'indécision, un état d'asthénie chronique à prédominance matinale, et une propension aux plaintes hypocondriaques.

La neurasthénie rassemblait à la fin du siècle dernier des manifestations psychiques et somatiques variées autour de la physiopathologie hypothétique d'un « épuisement de la force nerveuse ». On emploie encore parfois ce terme un peu désuet pour désigner les troubles neurovégétatifs associés aux asthénies d'origine psychique.

Le **syndrome de fatigue chronique** est d'autonomie contestée. Il est caractérisé par un état d'asthénie chronique (plus de 6 mois) invalidante et des symptômes non spécifiques (fébricule, maux de gorge, myalgies et arthralgies, céphalées, difficultés de concentration, troubles du sommeil...) dont la cause serait une **infection virale persistante et/ou une dysfonction immunitaire**, en fait difficile à prouver. Des troubles psychopathologiques (et en particulier la dépression) sont fréquemment rencontrés au cours de ce syndrome, dont le diagnostic impose l'exclusion des principales maladies asthéniantes.

II. ÉPIDÉMIOLOGIE

La fatigue est un symptôme très fréquent dans la population générale (10 à 20 % des adultes déclarent la ressentir lors d'enquêtes orientées) qui ne conduit pas toujours à consulter (la fatigue comme symptôme ou diagnostic isolé représente environ 3 % des consultations de médecine générale). Dans la communauté comme en médecine générale, la plainte de fatigue est souvent associée à d'autres symptômes somatiques (tels que douleurs multiples, troubles fonctionnels intestinaux, vertiges), à la détresse psychologique (dépression, anxiété), et à une altération de la qualité de vie perçue.

La fréquence de la psychopathologie varie selon le lieu d'étude : plus on a affaire à des centres spécialisés, et plus elle est prévalente. Tout se passe, en fait, comme si la psychopathologie déterminait moins la fatigue elle-même que la tendance à consulter.

Le syndrome de fatigue chronique ne correspond, au plus, qu'à un quart des cas de fatigue chronique et invalidante observés en centres spécialisés, et doit être considéré comme exceptionnel en médecine générale.

III. INTERROGATOIRE ET EXAMEN CLINIQUE

Face à la plainte de « fatigue », l'interrogatoire est capital. Il permet tout d'abord d'éliminer des symptômes exprimés sous le vocable de « fatigue » mais

correspondant en fait à tout autre chose : dyspnée, lipothymie, ou somnolence, par exemple.

Il doit faire préciser le contexte de vie du patient : profession, charge de travail domestique, conditions socio-économiques, facteurs de stress.

Les antécédents personnels et familiaux, la consommation de médicaments ou de produits toxiques doivent être recherchés.

Il faut faire décrire par le patient ce qu'il entend par « fatigue » :

- La fatigue s'exprime-t-elle dans le domaine physique, mental, sexuel ?
- Depuis quand se sent-il fatigué ?
- Cette fatigue fluctue-t-elle dans le temps et suivant les périodes de repos ?
- Est-elle ressentie dès le réveil (argument classique en faveur de l'origine psychogène) ou plutôt en fin de journée ?

En pratique, aucun de ces éléments ne suffit à classer la sensation de fatigue comme d'étiologie organique ou psychogène. Il faut s'attacher à mettre en évidence d'autres signes généraux comme la fièvre et l'amaigrissement, tout en sachant qu'une fébricule « d'effort » (38° le soir) n'est pas rare dans la fatigue fonctionnelle, et qu'un amaigrissement même important n'exclut pas une origine psychogène (la dépression est la principale cause d'amaigrissement isolé). Il faut d'emblée (mais avec tact) rechercher d'autres symptômes des principales causes psychiatriques d'asthénie que sont la dépression et les troubles anxieux. Par exemple, on peut « glisser » de la fatigue matinale à la perte de l'élan vital et des capacités de plaisir (anhédonie), et ainsi aborder le champ des symptômes dépressifs.

L'examen clinique doit être complet. Un examen clinique approfondi normal est rassurant pour le malade (qui redoute souvent une maladie grave) comme pour le médecin (qui craint de la « laisser passer »), et permet d'éviter ou d'orienter les examens complémentaires. Bien sûr, cet examen est guidé par les symptômes éventuellement associés à la fatigue : auscultation pulmonaire attentive en cas de toux ou de dyspnée, recherche d'un souffle d'insuffisance aortique en cas de fébricule, etc. L'examen des aires ganglionnaires, des seins, des organes génitaux ne doit pas être omis.

Le dépistage de la détresse psychologique peut être réalisé par des échelles simples d'auto-évaluation, par exemple l'échelle HAD (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) bien adaptée aux patients consultant en médecine, qui peut être remplie en quelques minutes.

IV. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Ils ne doivent être envisagés que lorsque l'asthénie est durable, si les causes physiologiques de fatigue ont été écartées, et après un examen clinique attentif. Si l'anxiété du patient ou de sa famille est importante, les examens biologiques peuvent jouer un rôle de réassurance. Encore faut-il qu'ils soient prescrits avec mesure et discernement, car la découverte fortuite d'anomalies sans signification clinique (« incidentalomes ») peut au contraire renforcer l'inquiétude et les conduites de somatisation.

Les *examens complémentaires qu'il paraît raisonnable de pratiquer devant une asthénie* en apparence isolée apparaissent dans le **tableau 1**. Une insuffisance rénale, une cytolyse hépatique, une hypercalcémie, une hypothyroïdie débutante sont souvent peu parlantes cliniquement : il est donc légitime de doser largement la créatinine, les transaminases, la calcémie et la TSH. En revanche, une recherche d'anticorps antinucléaires, par exemple, ne se conçoit, en règle, que face à des symptômes évocateurs (syndrome de Raynaud, rash, arthralgies, syndrome sec, etc.).

Tableau 1. Examens complémentaires utiles face à une asthénie apparemment isolée.

Examens biologiques (première intention)
• Numération-formule sanguine et plaquettes (à la recherche d'une anémie ou d'une hémopathie)
• Fer sérique et saturation de la transferrine ou ferritine (à la recherche d'une carence martiale ou d'une hémochromatose génétique)
• VS et protéine C réactive (à la recherche d'une inflammation ou d'une gammapathie monoclonale)
• Transaminases (à la recherche d'une hépatite)
• Glycémie à jeun (à la recherche d'un diabète)
• TSH (à la recherche d'une hypothyroïdie)
• Créatinine et bandelette urinaire (à la recherche d'une néphropathie)
Examens biologiques (seconde intention)
• Ionogramme (à la recherche d'une hyponatrémie ou d'une dyskaliémie)
• Calcémie
• Cortisolémie (à la recherche d'une insuffisance surrénalienne ou corticotrope)
• T4 libre (à la recherche d'une insuffisance thyréotrope)
• Créatine-kinases (à la recherche d'une myopathie métabolique, endocrinienne, ou inflammatoire)
• Électrophorèse des protéines (à la recherche d'une cirrhose, d'une hypergammaglobulinémie mono ou polyclonale, d'une hypoalbuminémie)
• Anticorps antinucléaires (dépistage d'une éventuelle connectivite)
Examens radiologiques (seconde intention)
• Radiographie thoracique (dépistage d'une tuberculose pulmonaire, d'une pneumopathie interstitielle, d'une tumeur primitive ou secondaire)
• Échographie abdomino-pelvienne (recherche d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie, d'adénopathies profondes, d'une tumeur rénale ou génitale, etc.)

V. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Pour la commodité de l'exposé, nous distinguerons les asthénies physiologiques, organiques, et psychiatriques, selon une démarche dichotomique. Mais *il*

faut, en fait, envisager ces différentes étiologies de façon parallèle au cours de la consultation. Dans tous les cas, on doit considérer l'éventuelle **potentialisation des facteurs responsables de fatigue** (par exemple une anémie modérée, associée à un manque de sommeil et un état dépressif mineur, peut être responsable d'une asthénie sévère).

A. Asthénies physiologiques méconnues

Certaine causes physiologiques de fatigue *a priori* évidentes sont parfois méconnues. Le **manque de sommeil** (horaires de travail et trajets, enfants en bas âge, surmenage, etc.), l'inadaptation au **travail posté**, et la **malnutrition** (liée à la pauvreté ou à des troubles des conduites alimentaires) en font partie. Le **surentraînement physique**, étiologie non exceptionnelle d'asthénie, est souvent difficile à faire admettre aux sportifs.

B. Étiologies médicales des asthénies en apparence isolées

Le praticien doit garder à l'esprit un certain nombre de causes organiques d'asthénie. Le **tableau 2** en propose une liste non exhaustive. Dans tous les cas, un examen clinique détaillé est la principale clé du diagnostic, associé aux examens complémentaires proposés dans le **tableau 1**. Certaines causes somatiques sont particulièrement trompeuses, car l'examen clinique peut être normal : c'est le cas de l'**insuffisance anté-hypophysaire** chez les personnes âgées, de l'**insuffisance thyroïdienne** débutante, de l'**hyperparathyroïdie**, de l'**insuffisance rénale**, du **diabète**, des **hépatopathies** chroniques (hépatites virales ou immunologiques surtout), des **néoplasies** bronchiques, du cancer du pancréas, du cancer du rein. Ces causes d'asthénie sont en principe dépistées par les examens complémentaires cités dans le **tableau 1**. Les causes neurologiques sont souvent démasquées tardivement car l'interrogatoire et l'examen clinique doivent être très fins : distinguer fatigue et somnolence dans les **pathologies du sommeil**, envisager systématiquement une **myasthénie** devant une fatigabilité fluctuante, rechercher un **syndrome extrapyramidal** minime, faire une enquête familiale en cas de doute sur une **myopathie**. Il faut toujours évoquer les **causes iatrogènes** relativement fréquentes, et dresser la liste des médicaments reçus, et s'enquérir par ailleurs des **habitudes toxiques** (alcool, stupéfiants).

C. Asthénies d'origine psychique

Les **épisodes dépressifs majeurs** sont une des causes les plus communes d'asthénie. La dépression « masquée » n'existe pas, c'est à dire qu'il n'est pas légitime de porter un diagnostic de dépression en l'absence de symptômes dépressifs : le diagnostic doit toujours être porté sur les critères du DSM-IV ou de la CIM-10. Encore faut-il poser les questions indispensables, et savoir que la tristesse n'est pas le symptôme le plus caractéristique de la dépression, au contraire de la fatigue, que l'on peut considérer comme l'expression subjective du ralentissement psychomoteur. Il faut savoir contourner les résistances légitimes du patient à l'étiquette de « déprimé » lorsque les symptômes ressentis sont avant

tout corporels. Les arguments pour l'origine dépressive d'une asthénie sont résumés dans l'**encadré 1**.

Tableau 2. Étiologies somatiques des asthénies.

Asthénies infectieuses
• hépatites virales, dont hépatite C
• mononucléose infectieuse, infection à CMV, infection par le VIH à ses différents stades
• brucellose, endocardite infectieuse, tuberculose
• états de fatigue post-infectieux, très fréquents après les infections virales citées plus haut, en particulier si elles ont comporté une hépatite, ou certaines viroses respiratoires comme la grippe
Asthénies endocriniennes et métaboliques
• insuffisance surrénalienne périphérique, insuffisance anté-hypophysaire, insuffisance thyroïdienne, hypogonadisme
• hyperthyroïdie, hypercorticisme
• insuffisance rénale
• hypercalcémies (hyperparathyroïdie)
• hyponatrémies, hypokaliémies
• hyperglycémies
Asthénies neurologiques
• maladies musculaires (dystrophies musculaires, myosites, myopathies stéroïdiennes ou thyroïdiennes, myopathies métaboliques ou mitochondriales)
• myasthénie, syndrome de Lambert-Eaton (dans ces situations, la fatigabilité musculaire est au premier plan)
• neuropathies périphériques
• sclérose en plaques (en sus de la maladie elle-même, la dépression, fréquente, et le traitement par interféron peuvent être en cause)
• maladie de Parkinson
• affections tumorales ou dégénératives comportant un syndrome frontal (celui-ci peut s'exprimer par un état pseudo-dépressif avec adynamie, perte des initiatives et émoussement émotionnel)
• pathologies du sommeil et de l'éveil (syndromes d'apnées du sommeil, narcolepsie) (dans ces cas la somnolence diurne excessive peut être prise à tort pour de la fatigue)
Asthénies néoplasiques
• cancers digestifs (pancréas, colon) ou pelviens
• syndromes paranéoplasiques des cancers bronchiques ou rénaux
• lymphomes (en fait une asthénie isolée n'est qu'exceptionnellement le seul symptôme d'un cancer)

Asthénies hématologiques
• anémies
• hyperprotidémies du myélome ou de la maladie de Waldenström
Asthénies des hépatopathies et d'origine digestive
• hépatites chroniques et cirrhoses, quelles qu'en soient les causes (alcooliques, virales, immunologiques, stéato-hépatites nutritionnelles, hépatites toxiques : en règle il existe une élévation des transaminases)
• hémochromatose (elle doit être évoquée devant une asthénie inattendue chez un homme d'une trentaine d'année, confirmée par le test génétique si la saturation de la transferrine dépasse 50 %, et traité par les saignées qui sont souvent efficaces sur la fatigue)
• maladie cœliaque, entéropathies inflammatoires
• vomissements habituels et abus de laxatifs
Asthénies cardio-vasculaires et respiratoires
• insuffisance cardiaque débutante ou syndrome de « bas débit »
• troubles du rythme non ressentis
• insuffisance respiratoire chronique (asthénie et amaigrissement chez l'emphysémateux, asthénie et somnolence chez le bronchitique chronique en surpoids avec hypoventilation alvéolaire)
Maladies « de système »
• sarcoïdose, polymyosite, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Horton, syndrome de Gougerot-Sjögren
Asthénies toxiques et iatrogènes
• psychotropes sédatifs, lithium
• *antihypertenseurs centraux, β-bloquants, inhibiteurs calciques, diurétiques*
• interféron, antinéoplasiques
• intoxication au CO
• syndromes de sevrage (alcool, stupéfiants, psychotropes stimulants, corticothérapie prolongée)

Encadré 1. Arguments pour le diagnostic d'état dépressif devant une asthénie.

- La fatigue est ressentie dès le lever (attention ! ceci est possible dans les asthénies somatiques, et habituel dans les asthénies névrotiques même en l'absence de dépression).
- Il existe des troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie).
- Il existe des troubles de l'appétit et des variations pondérales.
- La plainte de fatigue paraît disproportionnée par rapport à l'état clinique (adynamie) peuvent être mises en évidence par les questions appropriées.
- Des antécédents personnels ou familiaux de dépression sont habituels.
- La dévalorisation, la culpabilité, et les idées de suicide manquent le plus souvent, mais sont très évocateurs s'ils sont présents.

Les **états anxieux chroniques** (anxiété généralisée, phobie sociale par exemple) ou paroxystiques (attaques de panique) conduisent parfois certains patients à consulter pour une « fatigue » inexpliquée. Le diagnostic de **trouble panique** est particulièrement utile à considérer, car non traité, ce trouble fréquent peut devenir très invalidant. Les circonstances de découverte, et les arguments pour le diagnostic, en médecine générale, sont exposés dans l'**encadré 2**.

Encadré 2. Le trouble panique en médecine générale.

Circonstances de découverte :

- malaises brusques avec faux vertiges, oppression, palpitations, tétanie (« spasmophilie ») qui constituent les « attaques de panique » pendant lesquelles les symptômes psychologiques d'anxiété peuvent manquer ou être au second plan ;
- craintes irraisonnées d'une maladie grave (par exemple cardiaque ou neurologique) chez un sujet jeune (hypocondrie non délirante) ;
- asthénie chronique, fibromyalgie, troubles fonctionnels intestinaux ;
- dépression majeure ;
- agoraphobie ;
- recours caché à l'alcool (particulièrement chez la jeune femme).

Arguments pour le diagnostic :

- une ou plusieurs « crises » inopinées ont précédé les troubles cités plus haut ;
- le patient garde un souvenir précis de la première crise ;
- on retrouve des antécédents familiaux de troubles anxieux ;
- il existe une anxiété anticipatoire et/ou une agoraphobie.

Les **troubles somatoformes** et en particulier le trouble somatisation (hystérie) comportent couramment parmi leurs symptômes physiques une asthénie, rarement isolée (voir le chapitre 22).

Les **troubles de personnalité** sont à envisager pour les patients « difficiles », hostiles ou dépendants, qui avouent parfois être fatigués « depuis toujours », et chez qui l'on perçoit assez vite que l'asthénie relève d'un mécanisme de défense. La **dysthymie** (dépression « mineure ») est un trouble de l'humeur très chronique, difficile à distinguer en pratique d'un trouble de personnalité.

VI. PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE DE L'ASTHÉNIE

Le problème est différent selon que l'asthénie survient dans le cours d'une maladie connue ou facilement identifiable, ou de façon apparemment isolée.

A. Asthénie au cours d'une pathologie organique identifiée

Le traitement de l'asthénie repose avant tout sur celui de la pathologie organique, mais il convient de rechercher systématiquement des facteurs de majoration :

- la fatigue peut-elle être d'origine **iatrogène** (excès de diurétiques, abus de benzodiazépines, par exemple) ?

- existe-t-il un **trouble métabolique** surajouté (tel qu'une hyponatrémie ou une hypercalcémie) ?
- y a-t-il **dénutrition** ?
- existe-t-il une **psychopathologie** associée (en particulier un état dépressif) ?
- l'**environnement matériel** et/ou le **support social** du patient sont-ils déficients ?

B. Asthénie apparemment isolée

La décision thérapeutique repose sur l'enquête étiologique guidée par la démarche diagnostique exposée plus haut. Mais dans tous les cas, une attitude pouvant être assimilée à une « psychothérapie » non spécifique doit être adoptée :

- **prendre le patient consultant pour fatigue au sérieux** (examen physique complet et entretien détaillé sur l'état affectif et les conditions de vie) ;
- **envisager simultanément les problèmes somatiques et psychologiques** (et non pas sur un mode mutuellement exclusif) ;
- **rassurer** : la fatigue n'est généralement pas le seul signe d'une maladie organique grave comme un cancer ;
- s'enquérir des **explications spontanées** que le patient propose pour sa fatigue afin d'éviter les malentendus.

C. Asthénie chronique

Dans cette situation, il est bien prouvé que la multiplication des examens complémentaires et des avis spécialisés n'a pas d'intérêt. Bien au contraire, une médicalisation exagérée renforce chez ces patients la conviction qu'il y a « quelque chose » à découvrir, et les encourage à jouer un rôle de malade. Le traitement consiste essentiellement dans la lutte contre les **cercles vicieux** qui renforcent l'asthénie. Il est capital de faire comprendre aux patients que **les facteurs qui ont déclenché la fatigue** (par exemple une infection virale) **ne sont pas ceux qui la perpétuent** (par exemple la crainte d'une maladie grave, la démoralisation, et l'inactivité).

Le **syndrome de fatigue chronique** (SFC) est une entité contestée, pour certains une « nouvelle » maladie d'origine infectieuse et/ou immunologique, dont la cause ultime reste à découvrir, et pour d'autres une maladie mentale reproduisant la neurasthénie du siècle dernier. En pratique, le SFC correspond à une forme particulièrement invalidante de fatigue chronique médicalement inexpliquée, sans différence de nature vis-à-vis des autres situations d'asthénie chronique. Dans la forme la plus typique, le début des symptômes est brutal et marqué par un épisode d'allure virale, mais des facteurs de vulnérabilité et de renforcement communs à tous les cas de fatigue chronique peuvent être retrouvés : antécédents de dépression, déconditionnement musculaire, rôle aggravant des conflits sur la « légitimité » des symptômes avec les proches,

l'employeur et les médecins. Les **thérapies comportementales-cognitives** et le **réentraînement physique progressif**, associés si besoin aux antidépresseurs, sont les seuls traitements à avoir montré une efficacité durable dans des essais contrôlés, dans le SFC.

D. Place des traitements médicamenteux

Les médicaments « anti-asthéniques » peuvent être regroupés en 3 grandes classes :

- les **médicaments anti-asthéniques symptomatiques**, dont le dictionnaire Vidal* dresse une liste impressionnante, mais d'efficacité non prouvée, associant très souvent divers principes « énergétiques ». Ces produits généralement anodins peuvent être utilisés comme placebos dans les asthénies aiguës ;
- les **psychostimulants**, à proscrire à cause de leur pouvoir toxicomanogène et d'ailleurs pour la plupart retirés du commerce. Les dérivés du déanol ou la sulbutiamine (stimulants mineurs) peuvent aider à passer un cap difficile ;
- les **antidépresseurs**, d'efficacité prouvée en cas de dépression majeure. La prescription d'un antidépresseur chez des sujets qui refusent souvent d'endosser l'étiquette de déprimés n'est pas chose simple. Le rationnel de la prescription, le délai d'action, et les effets secondaires incontournables (atténués par une augmentation progressive des doses) doivent être clairement expliqués, faute de quoi le médicament ne sera pas pris, et les chances de succès d'un traitement ultérieur seront compromises.

CONCLUSION

L'asthénie est un modèle de symptôme où s'intriquent les participations somatiques, psychologiques et environnementales, véritable problème de médecine psychosomatique qui impose une prise en charge globale et une démarche de soin typiquement généraliste. Mais la « fatigue » – symptôme existentiel et relationnel – est aussi une plainte qui dépasse la médecine pour concerner la société toute entière, et la réponse à cette plainte ne peut être strictement médicale.

CHAPITRE 17 ➤ MALAISE, PERTE DE CONNAISSANCE, CRISE COMITIALE CHEZ L'ADULTE

Module 11. Synthèse clinique et thérapeutique
Question 209

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Diagnostiquer un malaise, une perte de connaissance, une crise comitiale chez l'adulte.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

I. DÉFINITIONS

Malaise : terme général désignant un épisode aigu, régressif, caractérisé par un trouble de conscience ou de vigilance spontanément résolutif.

Sous ce terme sont regroupées : les syncopes, les lipothymies, les pertes de connaissance brèves. Il faut différencier les malaises avec ou sans perte de connaissance.

La syncope est une perte de connaissance complète et brève (de quelques secondes à quelques minutes), secondaire à une ischémie cérébrale par chute du débit sanguin cérébral.

La lipothymie, apparentée aux syncopes, est une perte de connaissance incomplète et brève, précédée d'une sensation de malaise général avec pâleur, flou visuel, vertige, ayant la même signification que la syncope, mais traduisant une hypoxie cérébrale plus courte.

Les crises comitiales sont des pertes de connaissance prolongées : 20 à 30 minutes si l'on inclut la phase post-critique.

En présence d'un malaise ou d'une perte de connaissance, il faut en déterminer la cause (**tableau 1**) et identifier les situations nécessitant une prise en charge urgente.

Tableau 1. Principales étiologies des malaises et pertes de connaissances.

Malaises sans perte de connaissance
• Hypoglycémie
• Crise d'angoisse
• Hypotension orthostatique
• Vertiges
Syncopes et lipothymies : durée < 5 minutes
• Causes cardiaques 25 %
– Obstacle ventriculaire • rétrécissement aortique • cardiomyopathie obstructive
– Troubles du rythme ou de la conduction • BAV complet • Tachycardies paroxystiques ventriculaires • Dysfonctions sinusales et maladies de l'oreillette
• Causes non cardiaques 60 %
– Neurocardiogéniques • Vaso-vagales • Réflexes tussives et mictionnelles • Hypersensibilité du sinus carotidien
– Hypotension orthostatique
Pertes de connaissance prolongées : 20 à 30 minutes
• Crises d'épilepsie 10 %
• Intoxication alcoolique
• Intoxication à l'oxyde de carbone

II. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

A. Interrogatoire

L'interrogatoire du malade et des témoins est indispensable pour orienter le diagnostic étiologique, il doit préciser :

1. ANTÉCÉDENTS

Cardiopathie, épilepsie, traumatisme crânien, traitements (hypotenseurs, anti-arythmiques, hypnotiques...), diabète, épisodes similaires et leur ancienneté.

2. CIRCONSTANCES DE SURVENUE ET FACTEURS DÉCLENCHANTS

Heure, lieu, position du corps, activité, effort (miction, défécation...), changement de position, toux, à jeun ou en post-prandial, atmosphère surchauffée, émotion ou stress, compression cervicale, mouvements de la tête et cou, caractère collectif, insomnie, stimulation lumineuse.

3. EXISTENCE ET TYPE DE SIGNES PRÉMONITOIRES OU PRODROMES

Palpitations, douleurs thoraciques, ou absence de prodromes (brutal à « l'emporte-pièce »).

4. MANIFESTATIONS CLINIQUES

- Pendant l'épisode aigu :
  - perte totale ou partielle conscience ;
  - mouvements anormaux, respiration stertoreuse, sueurs, pâleur, tachycardie, bradycardie.
- Après le malaise :
  - confusion, perte d'urines, morsure de langue, diarrhée, douleurs thoraciques, céphalées, syndrome déficitaire.
- Durée (évaluation difficile) :
  - inférieure à 5 minutes, de l'ordre de 20 minutes.
- Séquelles traumatiques.

  Ces dernières évoquent brutalité et organicité de la perte de connaissance.

B. Examen clinique

Réalisé souvent après l'épisode, il doit être complet mais centré sur :

- l'examen cardiaque :
  - recherche d'un souffle cardiaque ou carotidien, pouls régulier ou non,
  - tension artérielle aux 2 bras, en position couchée et debout,
  - signes de phlébite ou d'insuffisance cardiaque ;
- l'examen neurologique :
  - recherche d'un déficit moteur, sensitif, visuel, cérébelleux... ou de signes pyramidaux.

III. RECHERCHE ÉTIOLOGIQUE

En fonction de la fréquence et de la gravité :

- la plus fréquente : l'origine vaso-vagale ;
- la plus grave : la cause cardiaque.

A. Cardiaque

Un certain nombre d'éléments orientent vers une origine cardiaque :

- antécédents cardiologiques ;

- syncope à l'effort ;
- perte de connaissance « à l'emporte – pièce » : début brusque et retour rapide à la normale (< 5 min), pâleur per critique et recoloration rapide ;
- douleurs thoraciques, palpitations, dyspnée.

1. OBSTACLE VENTRICULAIRE

- Obstacle à l'éjection ventriculaire : rétrécissement aortique, cardiomyopathie obstructive.
- La syncope survient à l'effort par incapacité à compenser la vasodilatation périphérique induite.
- La gène au remplissage ventriculaire est plus rarement en cause : tamponnade péricardique, myxome de l'oreillette. Le facteur déclenchant est le changement de position.
- L'embolie pulmonaire grave entraîne une obstruction massive des artères pulmonaires, à l'origine d'un état de choc avec parfois syncope.

2. INSUFFISANCE CORONAIRE

L'angor peut précéder la syncope lors d'un effort, à l'occasion d'un spasme coronaire. L'infarctus du myocarde, de topographie postérieure, peut occasionner une syncope ou une lipothymie par trouble rythmique ou conductif, ou un malaise de type vagal secondaire à l'intensité de la douleur.

3. TROUBLES DE LA CONDUCTION ET DU RYTHME (TABLEAU 2)

- **Les blocs auriculo-ventriculaires complets** entraînent des pertes de connaissance à l'emporte-pièce.
- **Les dysfonctions sinusales et maladie de l'oreillette** sont plus rarement en cause.
- Les troubles du rythme paroxystiques :
  - la notion de palpitations précédant la perte de connaissance peut être retrouvée par l'interrogatoire ;
  - une cardiopathie préexistante est fréquente ;
  - **l'électrocardiogramme montre souvent des anomalies (extrasystoles ventriculaires, espace QT long, Wolff-Parkinson-White, etc.)** ;
  - les tachycardies ventriculaires spontanément résolutives ;
  - les torsades de pointes favorisées par l'existence d'un espace QT long d'origine congénitale ou plus souvent d'origine médicamenteuse ou métabolique (hypokaliémie) ;
  - les troubles du rythme supraventriculaires (fibrillation ou flutter auriculaire, tachycardie jonctionnelle de Bouveret) ne donnent des syncopes qu'en cas de dysfonction ventriculaire associée ;
  - dysfonctionnement d'un pacemaker.

Tableau 2. Anomalies électrocardiographiques justifiant un recours immédiat au cardiologue.

D'après : VI[e] Conférence de Consensus de la Société Francophone d'Urgence Médicale, Prise en charge des malaises au service d'accueil et d'urgence, Grenoble, avril 1996

Troubles d'automatisme et de conduction	Conduction auriculo-ventriculaire	BAV 2 ou 3
	Conduction intraventriculaire	BBG + HBPG + PR long BBG + PR long
	Fonction sinusale	Bradycardie sinusale < 40/min Pauses sinusales > 2 sec
Hyperexcitabilité ventriculaire		ESV fréquentes polymorphes et/ou en salves (> 3)
Tachycardies		Tachycardies à QRS larges Torsades de pointe
Anomalies de QRS		Syndrome de WPW
Anomalies de repolarisation	Intervalle QT	QT > 0,52 s
	Ondes T	T négative dans tout précordium

BAV : bloc auriculo-ventriculaire — BBG : bloc de branche gauche
ESV : extrasystoles ventriculaires — BBD : bloc de branche droit
HBPG : hémibloc postérieur gauche — WPW : Wolff-Parkinson-White

B. Syncopes neurocardiogéniques

1. SYNCOPES VASO-VAGALES

La plus fréquente et la moins grave, elle survient dans un contexte évocateur, jamais en position allongée, plutôt chez le sujet jeune de sexe féminin. Les circonstances déclenchantes sont une émotion, une douleur, une atmosphère chaude confinée, la station debout prolongée. Les épisodes ont tendance à se répéter. La perte de connaissance est précédée de prodromes : malaise, faiblesse musculaire, pâleur, sueurs, vision trouble, chute tensionnelle, bradycardie. Le passage en décubitus avec jambes surélevées peut éviter la perte de connaissance complète. Qu'il s'agisse d'une lipothymie ou d'une syncope, la phase post-critique est caractérisée par une asthénie intense et prolongée, mais sans confusion.

Le diagnostic est habituellement clinique mais, dans les cas atypiques, le test d'inclinaison est utile. La tension artérielle chute de plus de 60 % (ou 80 mmHg) et la fréquence cardiaque de plus de 30 % (ou 40 battements/minute) vers la 20e minute.

Le passage en décubitus lors de l'apparition des prodromes et les bêta-bloquants dans les formes récidivantes sont les bases du traitement.

2. SYNCOPES RÉFLEXES OU VASO-VAGALES DE SITUATION

Elles surviennent dans des situations particulières.

- Syncopes de la miction : Perte de connaissance nocturne, chez un homme âgé, pendant ou après la miction, par réflexe vagal lors de la

vidange de la vessie, souvent associée à une hypotension orthostatique.

- Syncope tussive ou ictus laryngé : Lors d'une quinte de toux chez un bronchopathe chronique.
- Autres circonstances : défécation, déglutition, crises douloureuses aiguës (colique néphrétique, hépatique, infarctus...), gestes médicaux (ponction, infiltrations...).

3. HYPERSENSIBILITÉ DU SINUS CAROTIDIEN

La syncope survient habituellement chez l'homme de plus de 60 ans ayant des facteurs de risque vasculaire, en position debout, à l'occasion du rasage, de la compression cervicale par une cravate, ou lors des mouvements de rotation du cou.

Le mécanisme semble être une stimulation mécanique des barorécepteurs carotidiens responsable d'une réaction vasodépressive (chute tensionnelle) ou cardio-inhibitrice (bradycardie).

Le diagnostic est porté par la survenue lors du massage du sinus carotidien d'une pause sinusale de 3 secondes et/ou d'une chute tensionnelle de 50 mmHg. Ce test est contre-indiqué en cas d'athérome carotidien du fait du risque emboligène. Une pathologie cardiaque associée doit être recherchée. La mise en place d'un stimulateur cardiaque peut être nécessaire en cas de répétition des épisodes.

C. Hypotension orthostatique (tableau 3)

L'hypotension orthostatique est une baisse de la pression artérielle, et donc du flux sanguin cérébral en position debout, à l'origine de lipothymies et de syncopes. Le contexte est assez évocateur : le sujet est plutôt âgé, il prend un traitement antihypertenseur direct ou ayant des effets secondaires hypotenseurs (neuroleptiques, anti-parkinsoniens, antidépresseurs...). La déshydratation est un facteur aggravant. Le malaise survient quelques minutes après le lever. La période post-prandiale en détournant le flux sanguin vers la circulation splanchnique est à risque. Si le sujet s'allonge lors de la phase prodromique, la syncope peut être évitée. Le diagnostic est confirmé si la tension artérielle systolique diminue de 30 mmHg et la tension artérielle diastolique de 20 mmHg entre la position couchée et la position debout, lors d'une surveillance tensionnelle réalisée toutes les minutes pendant 5 minutes.

Tableau 3. Principales étiologies de l'hypotension orthostatique.

Hypovolémie
• Globale
– Déshydratation
– Hémorragies
– Insuffisance surrénale ou hypophysaire
• Relative
– Varices importantes des membres inférieures
– Dérivés nitrés
• Vasoplègie par substances vasodilatatrices circulantes
– Mastocytose
Origine neurogène par atteinte de l'arc baro-réflexe
• Atteinte bulbaire
• Atteinte médullaire
• Atteinte neurogène périphérique
Principaux médicaments responsables d'hypotension orthostatique
• Action neurogène
– Antidépresseurs
– Antiparkinsoniens
– Tranquillisants
– Antihypertenseurs centraux
– Curares
– Neuroleptiques
• Vasodilatateurs
– Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
– Inhibiteurs calciques
– Dérivés nitrés
• Diurétiques

D. Neurologique

1. ÉPILEPSIE

Les pertes de connaissance brutales s'observent dans les crises d'épilepsie généralisée, alors que les crises partielles sont à l'origine d'une altération variable de l'état de conscience, assimilables aux malaises.

Le contexte est parfois évocateur : épilepsie connue, traumatisme crânien, alcoolisme, processus expansif intra-crânien, cancer, infection par le VIH, sevrage en benzodiazépines.

■ La crise généralisée

Elle associe habituellement :

- une phase tonique : hypertonie, révulsion oculaire, arrêt respiratoire, et cyanose ;
- une phase clonique : mouvements anormaux des 4 membres ;
- une phase résolutive : respiration stertoreuse, hypersalivation, reprise progressive de la conscience avec confusion post-critique.

En l'absence de témoins, le diagnostic peut être évoqué devant une morsure des bords latéraux de la langue, une perte d'urine (bien que non pathognomonique), et la confusion post-critique. Il existe parfois des signes préliminaires à la crise : aura, perte de contact, activités automatiques.

■ Les crises partielles

Elles se traduisent par des manifestations répétées et stéréotypées. Il peut s'agir de perte de contact avec l'entourage, d'activités automatiques, ou de troubles subjectifs (visuels, auditifs, végétatifs, etc.), durant quelques secondes à plusieurs minutes. La confusion post-critique est inconstante.

2. L'ACCIDENT ISCHÉMIQUE TRANSITOIRE

Il est rarement responsable d'une perte de connaissance brève, il s'accompagne alors de signes neurologiques moteurs, sensitifs ou sensoriels dans un territoire carotidien ou vertébro-basilaire.

E. Hypoglycémie

Elle peut être à l'origine de malaise et de perte de connaissance.

Elle survient essentiellement chez des patients diabétiques traités par insuline ou par sulfamides, très rarement du fait d'un insulinome, d'une insuffisance surrénale ou hypophysaire. Les prodromes et les signes associés sont constants : sensation de faim, sueurs, tachycardie puis apparition de troubles neurologiques ou psychiques très variés (confusion, syndrome déficitaire, convulsions, coma). Le diagnostic est établi par le dosage de la glycémie (capillaire ou veineuse) pendant la crise et la disparition des symptômes après absorption ou injection de glucose.

F. Troubles psychiatriques

Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Les arguments en faveur de cette origine sont : l'existence de troubles psychiatriques connus, la répétition des épisodes, la normalité des examens complémentaires, le rôle déclenchant de certains événements ou stress psychiques, des données sémiologiques non cohérentes avec les principales étiologies cardiaques ou neurologiques, l'absence de lésions post-traumatiques.

Un sujet atteint de maladie psychiatrique peut avoir un malaise ou une perte de connaissance liée aux traitements : crise comitiale sous antidépresseurs tricycliques, hypotension orthostatique sous neuroleptiques.

1. CRISE D'ANGOISSE (OU ATTAQUE DE PANIQUE)

Il s'agit d'une peur intense, d'une sensation de mort ou de catastrophe imminente, sans cause évidente. Des facteurs déclenchants ou associés sont parfois identifiés : foule, excès de caféine, amphétamines, sevrage en benzodiazépines. Les signes d'accompagnement sont la dyspnée, l'oppression thoracique et cervicale, la tachycardie, les paresthésies, la sensation de faiblesse, les tremblements. La crise peut durer plusieurs minutes ou dizaine de minutes, la conscience reste normale Une syncope peut survenir du fait de l'hyperventilation. Les symptômes cèdent sous benzodiazépines.

2. HYSTÉRIE DE CONVERSION : CRISE SOMATOFORME

Les symptômes peuvent évoquer une crise épileptique (mouvements anormaux, perte de connaissance), ou une syncope. Les éléments en faveur de cette étiologie sont : la survenue en présence de témoins, la chute non brutale et l'absence de blessures, la durée prolongée de la perte de connaissance, l'impression de coma profond avec résistance des paupières à l'ouverture des yeux.

Un épileptique connu peut faire d'authentiques crises comitiales et des crises somatoformes (l'électroencéphalogramme per critique est alors normal).

L'interrogatoire et l'examen clinique sont plus rentables que les examens complémentaires pour aboutir au diagnostic étiologique.

IV. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

A. Immédiats

■ Électrocardiogramme (ECG)

La rentabilité est faible mais la gravité des causes cardiaques rendent cet examen indispensable. Les anomalies électrocardiographiques nécessitant une prise en charge cardiologique urgente sont résumées dans le **tableau 2**.

■ Glycémie capillaire

Bien que le malaise ne soit pas spontanément régressif et que la glycémie puisse se normaliser à distance (au moment de l'examen), cet examen peut être utile.

■ Deux diagnostics sont à évoquer de principe

- **L'intoxication à l'oxyde de carbone** : dosage de la carboxyhémoglobinémie.
- **L'intoxication alcoolique** : alcoolémie.

Ce diagnostic ne doit pas être retenu trop facilement même quand les antécédents sont en faveur. Les diagnostics différentiels cliniques comportent certaines affections neurologiques (accidents ischémiques ou hémorragiques de la fosse postérieure), et l'hypoglycémie. De plus certaines étiologies sont plus fréquentes chez l'alcoolique chronique (épilepsie, hématomes cérébraux...).

B. À réaliser dans un second temps

1. TEST D'INCLINAISON

Il évalue les réactions de l'organisme (tension artérielle, fréquence cardiaque) lors du passage de la position couchée à la position inclinée (60 à 70° pendant 45 minutes) et il tente de reproduire le malaise. Il est recommandé s'il n'existe pas d'anomalie cardiaque clinique ou électrique. Il permet d'authentifier une chute tensionnelle au moment du malaise, précocement dans l'hypotension orthostatique (3 minutes en moyenne), plus tardivement (20 minutes en moyenne) dans les syncopes vaso-vagales.

2. EXPLORATIONS CARDIAQUES

Elles sont faites systématiquement dans des circonstances évocatrices : sujet âgé, antécédents cardiologiques, anomalies à l'ECG, syncope à l'emporte-pièce. L'enregistrement électrocardiographique continu (Holter ECG) permet de détecter des troubles du rythme et de la conduction paroxystiques.

L'échographie cardiaque recherche un obstacle à l'éjection ventriculaire : rétrécissement aortique, cardiopathie obstructive.

Les examens suivants seront également discutés :
- ECG d'effort ;
- enregistrement endocavitaire du faisceau de His ;
- Holter implantable.

3. EXPLORATIONS NEUROLOGIQUES

- La tomodensitométrie cérébrale n'a d'intérêt qu'en cas :
  - de suspicion de processus expansif intracrânien évoqué sur la présence de signes d'hypertension intracrânienne, ou d'un syndrome déficitaire ;
  - de crise comitiale si certains éléments sont présents : première crise comitiale, surtout si le début est focal, infection par le VIH connu ou terrain à risque ; traitement anticoagulant ; traumatisme crânien récent ; cancer.
- **L'électroencéphalogramme** permet de détecter les formes atypiques de crises comitiales, non diagnostiquées par l'interrogatoire. Celui ci doit être réalisé le plus précocement après l'épisode aigu.
- **Le doppler des troncs supra-aortiques** n'est indiqué que dans les cas où un accident ischémique transitoire de la fosse postérieure est raisonnablement argumenté.

Malgré les différents examens réalisés, aucune étiologie n'est retrouvée dans 10 à 20 % des cas.

Tableau 4. Caractéristiques des syncopes et pertes de connaissance de l'adulte.

	Cardiaque	Vaso-vagale	Réflexe	Hypotension orthostatique	Épilepsie	Psychiatrique
Fréquence	++	+++	+	++	++	+
ATCD et terrain	cardiopathie connue ou facteurs de risque vasculaire	sujet jeune		traitement hypotenseur maladie neurologique	épilepsie, alcool, lésion cérébrale	contexte psychologique
Circonstances déclenchantes	effort	émotion douleur chaleur	miction toux compression (cervicale)sinus carotidien	changement de position, période post-prandiale	surmenage sevrage stimulation lumineuse	stress
Prodromes	absents ou douleur thoracique, palpitations	sueurs, faiblesse, pâleur	0	sensation vertigineuse malaise	aura	angoisse : peur intense
Manifestations per-critiques	Pâleur, bradycardie ou tachycardie	bradycardie baisse tensionnelle	bradycardie et/ou chute tensionnelle	chute tensionnelle avec ou sans accélération pouls	phase tonique, clonique, résolutive	angoisse : peur dyspnée oppression thoracique hystérie : agitation
Durée	< 5 minutes	< 5 minutes	< 5 minutes	< 5 minutes	20 minutes	variable, parfois prolongée
Manifestations post-critiques	-	asthénie	-	-	confusion	hystérie : « coma » calme aréactif, indifférence
Examens complémentaires	ECG, holter ECG écho cœur, ECG d'effort, faisceau de His, holter implantable	-	-	mesure TA couché et debout	EEG tomodensitométrie cérébrale	diagnostic d'élimination
Gravité	+++	-	-	+	++	-

CHAPITRE 18* ➤ HYPONATRÉMIE - HYPERNATRÉMIE

Module 11. Synthèse clinique et thérapeutique
Question 219

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir diagnostiquer et traiter une hyponatrémie.
- Savoir diagnostiquer et traiter une hypernatrémie.

I. HYDRATATION INTRA ET EXTRA-CELLULAIRE ; BILAN DU SODIUM ET BILAN DE L'EAU

A. Bilan de l'eau

L'eau représente 60 % du poids du corps : 40 % dans le compartiment intracellulaire et 20 % dans le compartiment extra-cellulaire, qui comprend lui-même le secteur vasculaire (5 %) et le secteur interstitiel (15 %). L'osmolarité de ces différents compartiments est identique de l'ordre de 285 mosmol/kg d'eau. Les différences d'osmolarité sont à l'origine des mouvements d'eau à travers les membranes cellulaires, alors que les différences de pression régissent les mouvements d'eau à travers la paroi des capillaires (loi de Starling). **Les troubles de l'hydratation extra et intracellulaire sont la conséquence directe d'un déséquilibre du bilan sodée ou du bilan hydrique**.

■ Entrées d'eau

Elles proviennent principalement de l'eau de boisson et de l'eau contenue dans les aliments. Un apport hydrique important est fréquent chez les patients perfusés. Elles sont régulées par la sensation de soif, elle même régulée par l'osmolarité plasmatique (osmorécepteurs au sein de l'hypothalamus antérieur), la pression artérielle moyenne et la volémie.

■ Sorties d'eau

Elles sont cutanées, respiratoires, digestives et rénales. Elles sont régulées exclusivement par le rein. L'excrétion urinaire de l'eau est régulée par l'hormone antidiurétique (ADH ou vasopressine). Sous l'effet de l'ADH, libérée par la post-hypophyse, le canal collecteur devient perméable à l'eau, qui est alors réabsorbée. La libération d'ADH est stimulée par l'osmolarité plasmatique, la pression artérielle moyenne et la volémie.

* « Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres électrolytiques »

B. Bilan du sodium

Le contenu en sodium de l'organisme doit rester constant (bilan sodé nul).

■ Entrée du sodium

Elle est alimentaire avec un apport quotidien moyen de 100 à 200 mmol.

■ Sorties du sodium

Elles sont cutanées, respiratoires, digestives et rénales. À l'état physiologique, les sorties extra-rénales sont négligeables, avec une régulation uniquement rénale. Les sorties rénales du sodium sont régulées par l'aldostérone (stimule la réabsorption du sodium au dépend du potassium), le facteur natriurétique auriculaire (inhibant l'absorption au niveau du tube collecteur), l'activité adrénergique et l'angiotensine II (stimulation de l'absorption au niveau du tube proximal) et la pression artérielle.

C. Hydratation et bilan du sodium

La concentration du sodium étant fixée, le volume du compartiment extra-cellulaire est déterminée par la quantité de sodium qu'il contient. Toute modification du bilan sodé s'accompagne d'une modification parallèle du bilan hydrique afin de maintenir l'osmolarité extra-cellulaire constante. L'hydratation du secteur extra-cellulaire dépend de fait du bilan du sodium. L'hypo-osmolalité extra-cellulaire conduit à une hyperhydratation intracellulaire et, à l'inverse l'hyperosmolalité extra-cellulaire conduit à une déshydratation intracellulaire.

À condition d'avoir éliminé une « fausse hyponatrémie », hyponatrémie est synonyme d'hyperhydratation intracellulaire et hypernatrémie est synonyme de déshydratation intracellulaire.

II. DÉSHYDRATATION ET HYPERHYDRATATION

Les principales données cliniques et biologiques des troubles de l'hydratation sont résumées dans le **tableau 1** ci-après.

Le diagnostic de déshydratation extra-cellulaire est avant tout clinique : hypotension artérielle orthostatique, puis de décubitus, tachycardie compensatrice, parfois choc hypovolémique (si pertes liquidiennes supérieures à 30 %), aplatissement des veines superficielles, oligurie avec urines concentrées en cas de réponse adaptée du rein à l'hypovolémie (pertes sodées d'origine extra-rénale), perte de poids modérée, sécheresse cutanée (sous les aisselles), signe du pli cutané (interprétation difficile chez l'obèse ou le sujet âgé), soif.

Sur le plan biologique, la déshydratation extra-cellulaire ne se manifeste que par des signes témoignant d'une concentration du secteur vasculaire (hémoconcentration) : hyperprotidémie, élévation de l'hématocrite, signes biologiques indirects : insuffisance rénale fonctionnelle, alcalose métabolique, effondrement de la natriurèse.

L'hyperhydratation extra-cellulaire, caractérisée par une augmentation du compartiment extra-cellulaire, se traduit essentiellement par des œdèmes : prise de poids, œdèmes périphériques généralisés initialement déclives, blancs, mous prenant le godet, intéressant parfois les séreuses, signes de réplétion du secteur vasculaire (élévation de la pression artérielle, œdème aigu du poumon).

La déshydratation intracellulaire est due à un bilan hydrique négatif, avec hyperosmolalité plasmatique (> 300 mosmol/kg) à l'origine d'un mouvement d'eau des cellules vers le secteur extra-cellulaire. Sur le plan clinique, il existe des signes neurologiques, non spécifiques, corrélés au degré de l'hypernatrémie et à sa rapidité de constitution (asthénie, somnolence, irritabilité, fièvre d'origine centrale, crise convulsive, coma, hémorragie cérébro-méningée), une soif parfois intense, une sécheresse des muqueuses (face interne des joues), une perte de poids modérée.

Sur le plan biologique il existe une osmolalité plasmatique élevée et une hypernatrémie.

L'hyperhydratation intracellulaire est secondaire à un bilan hydrique positif avec hypo-osmolalité avec comme traduction biologique une hyponatrémie. Les signes cliniques sont non spécifiques et de fait non évocateurs, corrélés au degré et à la rapidité d'installation de l'hyponatrémie : dégoût de l'eau, nausées, vomissements, anorexie, céphalées, obnubilation, crises convulsives, coma.

Sur le plan biologique il existe une hypo-osmolalité plasmatique et une hyponatrémie.

Tableau 1

	Déshydratation	**Hyperhydratation**
Secteur intracellulaire	Soif Troubles neurologiques si déshydratation aiguë	Dégoût de l'eau Troubles neurologiques non spécifiques Troubles digestifs corrélés à l'hyponatrémie et à sa rapidité d'installation
Secteur interstitiel	Pli cutané Hypotonie des globes oculaires	Œdèmes déclives Œdèmes des séreuses
Secteur plasmatique	Hypotension artérielle Tachycardie Aplatissement des veines superficielles	HTA Turgescence jugulaire (Œdème pulmonaire)
Données biologiques		
Secteur intracellulaire	Osmolalité plasmatique > 300 Hypernatrémie	Osmolalité < 280 Hyponatrémie
Secteur plasmatique	Augmentation de l'hématocrite Hyperprotidémie Insuffisance rénale fonctionnelle Alcalose	Baisse de l'hématocrite Hypoprotidémie

III. FAUSSES HYPONATRÉMIES

Une fausse hyponatrémie est une hyponatrémie avec une osmolalité normale.

On peut la rencontrer :

- en cas d'hyperprotidémie importante (> 90 g/l) ou d'hyperlipidémie (> 30 g/l) ;
- en cas de présence dans le plasma de substances osmotiquement actives, tels les hyperglycémies importantes, une concentration élevée d'urée ou un apport exogène de mannitol.

IV. HYPONATRÉMIE

A. Définition

L'hyponatrémie est définie pour des valeurs plasmatiques du sodium inférieures à 135 mmol/l. L'hyponatrémie est qualifiée d'hyponatrémie sévère lorsque la valeur du sodium plasmatique est inférieure à 125 mmol/l.

Les deux principales causes d'hyponatrémie sont la déplétion volémique (hypovolémie) et le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH).

B. Hypovolémies vraies (ou relatives)

D'une façon générale, la diminution de la perfusion tissulaire est un stimulus très puissant de la sécrétion d'ADH. Cette réponse est médiée par les barorécepteurs des sinus carotidiens qui perçoivent une réduction de pression ou d'étirement et cette stimulation annule l'effet inhibiteur de l'hyponatrémie sur la sécrétion d'ADH. La réponse ADH est inappropriée à l'osmolalité mais adaptée à la volémie qui constitue un stimulus prioritaire.

■ Déplétion volémique vraie

- Les vomissements, diarrhées, saignements ou pertes urinaires sont responsables d'hyponatrémie par déplétion volémique. **Ces patients ont à la fois un déficit en sodium et en eau, le déficit en sodium étant supérieur à celui de l'eau**. Il est important de noter que c'est bien l'hypovolémie qui est le stimulus principal de sécrétion d'ADH et non pas la perte de sel qui induit l'hyponatrémie. Dans ce cas, la correction de la volémie par des colloïdes, même sans apport sodé, permet de corriger la natrémie.
- Les **pertes gastro-intestinales liées à un troisième secteur** sont associées à une rétention sodée car le rein répond à la contraction volémique en conservant le NaCl.
- Les **diurétiques thiazidiques** peuvent occasionnellement provoquer des hyponatrémies aiguës et souvent sévères. Le traitement diurétique est l'une des causes les plus fréquentes d'hyponatrémie hypovolémi-

que associées avec une concentration urinaire élevée en sodium. L'hyponatrémie survient presque exclusivement avec les diurétiques thiazidiques.

- Les **néphropathies avec perte de sel** surviennent chez certains patients avec une maladie rénale chronique avancée et qui sont incapables de conserver le sodium. Ceci est observé au cours de la polykystose rénale, de la néphropathie des analgésiques, de la pyélonéphrite chronique et de l'uropathie obstructive.
- **Hyponatrémie des syndromes œdémateux** (insuffisance cardiaque congestive, cirrhose hépatique et syndrome néphrotique). Même si le bilan sodé de l'organisme, voire le volume plasmatique peuvent être fortement augmentés dans ces affections, la pression-étirement perçue au niveau des barorécepteurs du sinus carotidien est réduite en raison de la chute du débit cardiaque dans l'insuffisance cardiaque et en raison de la vasodilatation périphérique dans la cirrhose hépatique. On parle alors d'**hypovolémie efficace ou relative**. Les conditions cliniques associées sont l'insuffisance cardiaque, hépatique et rénale et le syndrome néphrotique. Dans ce cas, le contenu total en sodium de l'organisme est augmenté mais le contenu en eau de l'organisme est augmenté de façon encore plus importante ce qui aboutit à l'hyponatrémie.

C. Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH)

Une rétention hydrique et une libération persistante d'ADH peuvent être observées dans un grand nombre de maladies qui ne sont pas associées à une hypovolémie. Le syndrome de sécrétion inapproprié d'ADH (SIADH) est la cause la plus fréquente d'hyponatrémie chez des patients hospitalisés.

Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion.

Les causes les plus fréquentes de SIADH sont les cancers, les maladies pulmonaires et du système nerveux central, et les médicaments (tableau 2). Les saignements cérébraux, les tumeurs, les infections et les traumatismes cérébraux sont responsables de SIADH par excès de libération d'ADH. Dans les cancers, habituellement les cancers pulmonaires à petites cellules, du duodénum, du pancréas et le neuroblastome du nerf olfactif, il existe une production ectopique d'ADH et ces tissus sont capables de produire et d'augmenter une sécrétion d'ADH en réponse à une stimulation osmotique *in vitro*.

L'infection par le virus VIH est une cause croissante de SIADH.

Certaines formes de SIADH sont secondaires à des médicaments ou à des contextes iatrogènes.

L'hyponatrémie est fréquente après chirurgie et caractérisée par des concentrations circulantes d'ADH très élevées en raison du stress, de la douleur et des produits anesthésiques.

La perfusion de quantités excessives de solutés sans électrolytes (soluté salé hypotonique ou glucosé 5 %) est souvent en cause dans ce cas.

Les médicaments responsables d'hyponatrémie comprennent les agents psychoactifs (fluoxetine, sertraline, thiothixene, halopéridol et amitriptyline) ainsi

que l'ectasy (drogue apparentée aux amphétamines), certains agents anticancéreux (vincristine, vinblastine, cyclophosphamide à hautes doses) et différents médicaments tels que la carbamazépine, la bromocriptine, la lorcainide, le chlorpropamide et la vasopressine intraveineuse.

Une hyponatrémie peut être observée chez des patients en insuffisance surrénale où le déficit en cortisol est responsable de l'hyponatrémie, ainsi qu'au cours de l'hypothyroïdie.

Tableau 2. Principales causes de syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH.

Sécrétion d'ADH par une tumeur maligne :
• Cancer broncho-pulmonaires, autres (digestif), etc.
Sécrétion inappropriée d 'ADH par la post-hypophyse
• Affections du système nerveux central
– Tumeur – Accident vasculaire cérébral – Traumatisme crânien – Méningites – Contexte post-opératoire (douleur)
• Affections intrathoraciques
– Cancers – Pneumopathies infectieuses – Tuberculose – Asthme, etc.
• Affections endocriniennes
– Hypothyroïdie – Insuffisance surrénale
• Causes médicamenteuses
– Médicaments stimulant la sécrétion d'ADH
• Carbamazépine (tegrétol) • Neuroleptiques : thioridazine (melleril), halopéridol (haldol) • Antidépresseurs : amitriptyline (laroxyl), IMAO, inhibiteurs de recapture de la sérotonine • Agonistes dopaminergiques : bromocritine (parlodel) • Chimiothérapie : cyclophosphamide IV (endoxan), vincristine (oncovin)
– Médicaments augmentant la sensibilité du tube collecteur à l'ADH
• Carbamazépine (tegrétol) • Anti-inflammatoires non stéroïdien • Cyclophosphamide IV (endoxan),
– Médicaments analogues de l'ADH
• Desmopressine (minirin, octim)

D. Conduite à tenir

Avant tout traitement, il faut connaître l'osmolalité urinaire, le ionogramme urinaire, l'urée et la créatinine plasmatique et urinaire. Le traitement de l'hyponaté-

mie comprend le traitement étiologique et le traitement symptomatique qui consiste à réduire l'excès relatif ou absolu d'eau.

- Stratégie thérapeutique

- **L'hyponatrémie est asymptomatique.** On préconise une restriction hydrique à 500 ou 700 cc par jour permettant de corriger progressivement, en quelques jours, l'hyponatrémie. La quantité d'eau en excès peut être schématiquement évaluée par la formule suivante :

  Déficit en eau = 60 % x poids x [(natrémie/140) – 1]

  La quantité de sodium administrée dépend de la cause de l'hyponatrémie :
  - augmentation des apports sodés en cas de déshydratation extracellulaire associée ;
  - apport normal si volémie extra-cellulaire normale ;
  - régime hyposodé et diurétiques si hyperhydratation extra-cellulaire.
- **L'hyponatrémie est symptomatique**. La correction doit s'effectuer avec tact et mesure afin d'éviter une complication redoutable : **la myélinolyse centro-pontine**. Ce risque est majoré si l'hyponatrémie évolue dans un contexte d'hypoxémie, de malnutrition ou d'éthylisme chronique. En cas de coma ou de convulsions, on propose la perfusion de soluté de NaCl hypertonique en visant une correction de 1 mmol/h avec une limite supérieure de 12 mmol/24 h et de 24 mmol/48 h.

Ensuite le traitement est celui d'une hyponatrémie asymptomatique.

V. HYPERNATRÉMIE

A. Définition et données cliniques

L'hypernatrémie est définie pour des valeurs plasmatiques du sodium supérieures à 145 mmol/l. Elle est qualifiée d'hypernatrémie sévère lorsque la valeur du sodium plasmatique est supérieure à 155 mmol/l.

Les manifestations cliniques sont une léthargie, une faiblesse, une confusion qui peuvent progresser vers la comitialité et le coma ou une agitation. Des manifestations sévères nécessitent habituellement une élévation aiguë de la natrémie au-delà de 158 mmol/l. Des valeurs au-dessus de 180 mmol/l sont associées à un taux de mortalité très élevé en particulier chez l'adulte. La soif est un excellent signe clinique, elle est souvent intense. À l'examen clinique, on identifie les signes de déshydratation intracellulaire avec notamment une sécheresse des muqueuses (langue rôtie, face interne des joues sèche). La perte de poids est habituellement modérée.

- Mécanismes physiopathologiques

L'hypernatrémie est habituellement la traduction d'une hyperosmolalité plasmatique. Le bilan hydrique est négatif, le contenu en eau demeure inférieur au contenu en sodium que ce dernier soit augmenté, normal ou diminué. L'hyperna-

trémie représente un déficit relatif en eau par rapport aux solutés. Quoique l'hypernatrémie puisse être induite par l'administration de sodium en excès d'eau (par exemple perfusion de bicarbonate de sodium hypertonique pendant un arrêt cardiaque), une concentration plasmatique de sodium élevée reflète le plus souvent une perte d'eau libre. Ceci peut être lié soit à l'absence de remplacement des pertes insensibles d'origine cutanée ou respiratoire, soit à des pertes diarrhéiques (diarrhées induites par le lactulose, malabsorption, certaines diarrhées infectieuses) ou à des pertes urinaires liées à un diabète insipide central ou néphrogénique. Au cours des pertes diarrhéiques ou urinaires, le degré de perte d'eau libre, et donc la tendance à développer une hypernatrémie, est déterminé par le rapport de la concentration de sodium et de potassium dans le fluide perdu par rapport à celle du plasma.

Le principal mécanisme de protection contre le développement d'une hypernatrémie est l'augmentation de l'apport d'eau, l'augmentation initiale de la natrémie stimulant la soif via les osmorécepteurs hypothalamatiques. **Ainsi l'hypernatrémie survient essentiellement chez des enfants ou chez des adultes, notamment des sujets âgés, ayant des fonctions supérieures altérées ou chez des sujets qui ont un mécanisme de la soif intact mais qui sont, pour une raison ou une autre, incapables de demander de l'eau.** Inversement une lésion hypothalamique affectant les centres de la soif doit être fortement suspectée chez un patient valide avec une concentration plasmatique de sodium supérieure à 150 mmol/l.

B. Principales étiologies

Elles sont liés à trois mécanismes :

- une perte d'eau non compensée ;
- un apport massif de sodium accidentel ;
- un déficit d'apport en eau.

1. PERTE D'EAU NON COMPENSÉE

La perte d'eau sans solutés, si elle n'est pas compensée, aboutit à l'élévation de la concentration plasmatique de sodium. C'est essentiellement la composition en sodium et potassium du fluide perdu qui détermine l'effet sur la natrémie. Ainsi une perte de liquide par diarrhée dont la composition en concentration de sodium et potassium est proche de celle du plasma entraîne une déplétion volémique et en potassium mais n'a pas d'effet direct sur la concentration plasmatique de sodium. À l'inverse, un grand nombre de **diarrhées d'origine virale** (gastro-entérite), la **diarrhée osmotique induite par le lactulose** dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique ou **l'administration de charbon-sorbitol** pour traiter des surdosages en médicaments sont associées à une diarrhée osmotique.

Il en est de même pour les **pertes urinaires liées à une diurèse osmotique** induite par le glucose, le mannitol ou l'urée.

De même, les pertes insensibles d'origine cutanée ou respiratoire (**évaporation et sueurs**) sont des liquides hypotoniques qui peuvent aboutir à l'hyperna-

trémie, en cas d'augmentation de ces pertes insensibles par la fièvre, l'exercice et l'exposition à de hautes températures.

2. DIABÈTE INSIPIDE CENTRAL OU NÉPHROGÉNIQUE

La diminution de libération de l'ADH ou la résistance rénale à son effet conduit à l'excrétion d'une urine relativement diluée. La plupart de ces patients ont un mécanisme de la soif normal. Il en résulte typiquement un syndrome polyuro-polydipsique et au minimum une concentration plasmatique normale haute de sodium.

L'hypernatrémie peut également survenir en l'absence d'augmentation des apports en eau lorsqu'il existe une lésion hypothalamique primitive altérant la soif (hypodypsie). Il s'agit d'infiltrations tumorales ou granulomateuses (sarcoïdose) ou encore de maladies vasculaires.

Une hypernatrémie marquée symptomatique ne peut survenir que si une lésion centrale altère à la fois la libération d'ADH et la soif, prévenant la correction des pertes urinaires d'eau.

■ Principales causes des diabètes insipides

- Diabète insipide d'origine centrale :
  - traumatisme hypophysaire ;
  - chirurgie hypophysaire ;
  - ischémie ;
  - tumeurs (métastases, pinéalome, craniopharyngiomes, autres) ;
  - granulomatose (sarcoïdose, hystiocytose) ;
  - infection (encéphalite, méningite) ;
  - idiopathique.
- Diabète insipide néphrogénique :
  - médicaments (lithium, amphotéricine B) ;
  - insuffisance rénale ;
  - néphropathie interstitielle ;
  - divers :
    - amylose,
    - Gougerot-Sjögren,
    - néphrocalcinose,
    - syndrome de levée d'obstacle ;
  - diurétiques ;
  - métabolique : hypercalcémie, hypokaliémie ;
  - héréditaire.

3. SURCHARGE EN SODIUM

Une hypernatrémie aiguë, souvent marquée, peut être induite par l'administration de solutés salés hypertoniques. Ceci survient, par exemple, au cours des intoxications, accidentelles ou non chez l'enfant, au cours de la perfusion de bicarbonate de sodium hypertonique pour traiter une acidose métabolique et lors de l'ingestion massive de sel chez des sujets ingérant des solutés émétiques très richement concentrés en sel.

4. À PART, LES HYPERNATRÉMIES PAR TRANSFERT D'EAU INTRACELLULAIRE

Des hypernatrémies transitoires au cours desquelles la natrémie peut monter de 10 à 15 mmol/l en l'espace de quelques minutes peuvent être induites par l'exercice intense ou par des crises convulsives associées à une acidose lactique. Dans cette situation, le glycogène est dégradé en petites molécules osmotiquement actives, comme le lactate, qui augmente l'osmolalité cellulaire et le transfert d'eau osmotique à l'intérieur des cellules. La concentration plasmatique de sodium retourne à la normale en 5 à 15 minutes après l'arrêt de l'exercice.

C. Principes thérapeutiques

Avant tout traitement, il faut connaître, l'osmolalité urinaire, le ionogramme urinaire, l'urée et la créatinine plasmatique et urinaire. Le traitement de l'hypernatémie comprend le traitement étiologique (arrêt de la prise d'un médicament) et le traitement symptomatique qui consiste à apporter de l'eau. L'apport doit être prudent et la natrémie ne doit pas être réduite de plus de 0,5 mmol/l/h soit environ 12 mmol/j, ceci afin de ne pas induire d'œdème cérébral.

L'administration d'eau peut s'effectuer sous plusieurs formes : soit de l'eau pure (voie orale ou sonde nasogastrique), soit glucose 5 % ou NaCl 4,5 ‰ selon l'état de conscience et d'hydratation extra-cellulaire du patient. S'il s'agit d'une déshydratation globale, il faut privilégier la réhydratation par un soluté salé hypovoire isotonique ; s'il s'agit d'une déshydratation intracellulaire, il faut privilégier l'apport d'eau pure. Enfin, s'il existe une hyperhydratation extra-cellulaire associée, il faut prescrire des diurétiques et de l'eau pure.

Une correction trop rapide est potentiellement dangereuse. L'hypernatrémie entraîne initialement une fuite d'eau en dehors du cerveau et la contraction cérébrale est responsable des symptômes neurologiques. En l'espace de 1 à 3 jours, cependant, le volume cérébral est restauré en raison à la fois de mouvements d'eau depuis le LCR et de la captation de solutés par les cellules cérébrales. Une baisse rapide de la natrémie alors que cette adaptation a eu lieu induit un transfert d'eau intracellulaire avec le risque d'œdème cérébral, de comitialité, et de séquelles neurologiques permanentes, voire de décès. Cette séquence de réponse délétère lors du traitement a été essentiellement décrite chez les enfants dont l'hypernatrémie est corrigée avec une vitesse dépassant 0,7 mmol/l/h. Inversement, aucune séquelle neurologique n'est rencontrée lorsque la natrémie est diminuée à une vitesse inférieure à 0,5 mmol/l/h.

CHAPITRE 19* ➤ HYPOKALIÉMIE

Module 11. Synthèse clinique et thérapeutique
Question 219

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Prescrire et interpréter un examen des gaz du sang et un ionogramme sanguin en fonction d'une situation clinique donnée.
- Savoir diagnostiquer et traiter : une acidose métabolique, une acidose ventilatoire, une dyskaliémie, une dysnatrémie, une dyscalcémie.

Le potassium (K^+) est le principal cation intracellulaire, et 90 % du K^+ échangeable est situé dans le compartiment intracellulaire. La kaliémie est étroitement régulée entre 3,5 et 5 mmol/l. Le site principal de régulation de la kaliémie est le rein puisque 90 % du K^+ filtré est réabsorbé au niveau du tube distal. L'excrétion fécale est négligeable en situation normale mais peut représenter jusqu'à 100 mmol/l de pertes en cas de diarrhée. Les deux mécanismes majeurs de régulation sont, l'excrétion rénale et les échanges entre le compartiment intra et extra-cellulaire. De nombreuses hormones ont un rôle dans la régulation de la kaliémie, en agissant soit au niveau de l'excrétion rénale (aldostérone, glucocorticoïdes), soit sur les transferts intra/extra-cellulaires (insuline, catécholamines). L'équilibre acido-basique a également un rôle déterminant dans les transferts entre secteurs intra et extra-cellulaires ; l'alcalose peut être responsable d'une hypokaliémie par transfert du K^+ du plasma vers la cellule.

I. DÉFINITION

L'hypokaliémie est définie par un $K^+ < 3,5$ mmol/l. Elle peut s'accompagner de troubles du rythme cardiaque qui en font la gravité, et qui justifient, en parallèle à une démarche diagnostique étiologique, une correction thérapeutique rapide. Plus rarement, des signes neuromusculaires peuvent être au premier plan.

II. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le plus souvent asymptomatique et découverte sur un bilan sanguin, l'hypokaliémie doit faire systématiquement pratiquer un ECG, compte tenu de la gravité potentielle des complications cardiaques.

* « Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres électrolytiques »

A. Cardiaques

Les signes ECG traduisent la diminution du K + intracellulaire. En fonction de la profondeur de l'hypokaliémie, on observe :

- une dépression du segment ST ;
- un aplatissement de l'onde T ;
- l'apparition d'une onde U.

La gravité de l'hypokaliémie est liée aux troubles du rythme, qui peuvent survenir même en l'absence des signes ECG précédents : extrasystoles supraventriculaires et ventriculaires, arythmie complète par fibrillation auriculaire, tachycardie ventriculaire, torsades de pointes. Le risque de troubles du rythme est d'autant plus important que l'hypokaliémie s'est installée rapidement, qu'il existe une cardiopathie sous-jacente, un traitement par digitaliques ou antiarythmiques, une hypercalcémie associée.

B. Neuromusculaires

Paresthésies et crampes sont fréquentes. Beaucoup plus rarement, des paralysies flasques d'installation rapide, pouvant aller jusqu'à une tétraparésie avec atteinte respiratoire sont observées.

C. Digestives

L'hypokaliémie s'accompagne d'une diminution de la motilité intestinale, responsable d'une constipation ou plus rarement d'un iléus paralytique.

D. Rénales

Les hypokaliémies chroniques peuvent être responsables au long cours d'une néphropathie interstitielle avec polyurie et alcalose métabolique.

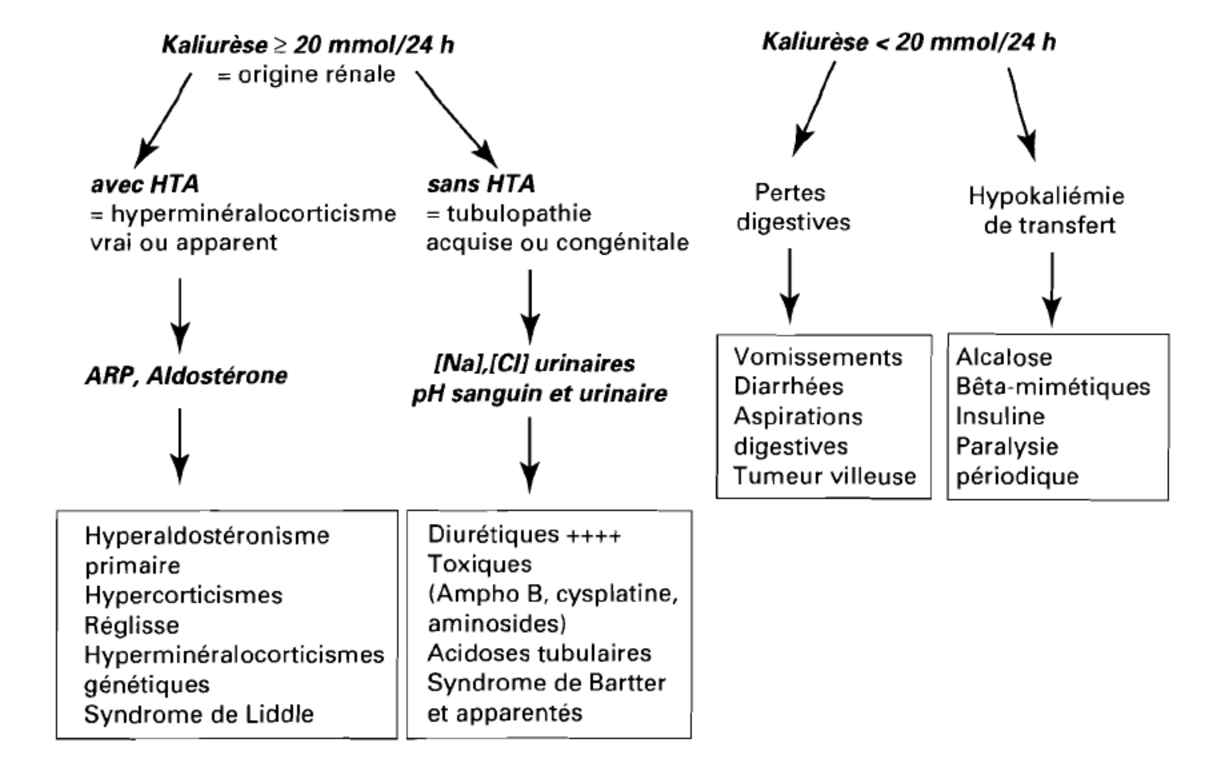
III. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Schématiquement, les hypokaliémies peuvent résulter de 3 mécanismes principaux :

- une augmentation des pertes rénales ;
- une augmentation des pertes digestives ;
- un transfert du compartiment extra-cellulaire vers la cellule.

L'interrogatoire recherche la prise de certains médicaments (diurétiques de l'anse ou thiazidiques, corticoïdes, béta-mimétiques, amphotéricine B, sels de platine, laxatifs), des antécédents familiaux d'hypokaliémie, la notion d'une HTA, l'existence de diarrhée ou de vomissements.

Deux éléments sont essentiels dans la démarche diagnostique résumée dans la **figure 1** : l'existence ou non d'une HTA et la valeur de la kaliurèse.



A. Hypokaliémies d'origine rénale (figure 1)

Elles sont définies par une kaliurèse > 20 mmol/24 h. La présence d'une HTA et d'une alcalose métabolique implique l'existence d'un hyperminéralocorticisme, et justifie le dosage de l'aldostérone plasmatique et de la rénine active (ou de l'activité rénine plasmatique-ARP). Ces dosages doivent être réalisés dans des conditions d'apports sodés suffisants (contrôlés le jour du prélèvement sanguin par une natriurèse qui doit idéalement dépasser 100 à 150 mEq/24 h), et après avoir arrêté les médicaments susceptibles d'interférer avec le système rénine-angiotensine-aldostérone (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, β-bloquants) depuis au moins 10 jours.

1. AVEC HTA

- *Aldostérone élevée-rénine basse* : il s'agit d'un hyperaldostéronisme primaire (syndrome de Conn), lié à un adénome surrénalien ou à une hyperplasie bilatérale (voir chapitre correspondant). Chez l'enfant, on peut évoquer l'hyperaldostéronisme freinable par les glucocorticoïdes (« *Glucocorticoid Remediable Aldosteronism* »), lié à l'existence d'un gène chimérique CYP11B1/CYP11B2, qui aboutit à la synthèse d'une enzyme qui permet la synthèse d'aldostérone dans la zone fasciculée sous la dépendance de l'ACTH. Un test au Dectancyl® permet d'affirmer le diagnostic qui peut être confirmé par un diagnostic moléculaire.

- *Aldostérone élevée – rénine élevée :* il s'agit d'un hyperaldostéronisme secondaire, qui ne s'accompagne d'une HTA et d'une hypokaliémie que dans deux situations : la sténose de l'artère rénale et l'exceptionnelle tumeur à rénine (« réninome »). L'hyperaldostéronisme secondaire est habituel dans l'insuffisance cardiaque, la cirrhose hépatique, ou le syndrome néphrotique mais l'hypokaliémie et l'HTA sont rares dans ce contexte.
- *Aldostérone basse- rénine basse* : il s'agit d'un pseudo-hyperaldostéronisme.

  S'il est acquis, il peut correspondre à une prise involontaire ou subreptice d'acide glycerrhizique contenu dans la réglisse et les pastis sans alcool. L'hyperglucocorticisme (syndrome de Cushing) est habituellement facilement évoqué devant les signes spécifiques.

  S'il est congénital, se révélant le plus souvent chez l'enfant, 3 possibilités doivent être évoquées :
  - l'hyperplasie congénitale des surrénales, par déficit en 11β hydroxylase ou en 17α hydroxylase ;
  - le syndrome d'excès apparent de minéralocorticoïdes (« Apparent mineralocorticoid excess », AME). Il est lié à un déficit en 11β-hydroxy-stéroide deshydrogénase qui dégrade normalement le cortisol au niveau rénal, et limite ainsi les effets minéralocorticoïdes des glucocorticoïdes. C'est cette même enzyme qui est inhibée par l'acide glycerrhizique ;
  - le syndrome de Liddle du à une activation constitutive du canal épithélial sodique du tube collecteur rénal, site d'action de l'aldostérone.

2. SANS HTA

■ Avec alcaloses métabolique

La cause la plus fréquente est la prise (parfois inavouée) de diurétiques. Elle réalise alors un tableau biologique impossible à distinguer de certaines tubulopathies congénitales décrites sous les termes de syndromes de Bartter ou de Gitelman.

- Le syndrome de Gitelman se traduit par une hypokaliémie le plus souvent de découverte fortuite, parfois associée chez l'enfant à des crises de tétanie. Il existe souvent une hypomagnésémie associée, et constamment une hypocalciurie. Il est lié une anomalie congénitale du co-transporteur NaCl sensible aux thiazidiques.
- Les syndromes de Bartter sont plus hétérogènes : les formes les plus sévères peuvent se révéler par un retard de croissance intra-utérin et un hydramnios, ou à la naissance par un syndrome polyuro-polydipsique avec perte de sel et déshydratation sévère. Le syndrome de Bartter peut être diagnostiqué plus tardivement et il s'accompagne, alors, fréquemment, d'un retard de croissance. La calciurie est normale ou augmentée. Diverses anomalies génétiques ont été décrites : anoma-

lies de NKCC2, ROMK, ou CLCNKB, codant respectivement pour le co-transporteur Na-K-2Cl de l'anse de Henlé, pour un canal potassique ATP-dépendant couplé à Na-K-2Cl, ou pour un canal chlore.

La constatation d'une kaliémie normale sur un bilan antérieur, chez un patient n'ayant jamais reçu de traitement par amphotéricine B ou par sels de platine doit faire suspecter une prise de diurétiques, qui peuvent être recherchés dans les urines.

■ Avec acidose métabolique

Seules les acidoses tubulaires distales (type I) s'accompagnent d'un hypokaliémie.

B. Hypokaliémies de transfert

L'alcalose métabolique, les traitements par insuline (au cours d'une acidocétose), bêta-mimétiques, ou théophylline peuvent s'accompagner d'une hypokaliémie de transfert. La paralysie périodique familiale (maladie de Westphal) est une myopathie caractérisée par des épisodes de parésie d'un ou plusieurs membres concomitants d'une hypokaliémie de transfert. Elle est liée à une anomalie d'un gène codant pour un canal calcique. Chez des sujets asiatiques, l'hyperthyroïdie peut s'accompagner d'accès de paralysie périodique avec hypokaliémie.

C. Hypokaliémies d'origine extra-rénale

Le diagnostic est souvent évident lorsqu'il existe des troubles digestifs à type de vomissements ou de diarrhées. La kaliurèse est inférieure à 20 mmol/24 h. Lorsque les bicarbonates plasmatiques sont abaissés, il s'agit de diarrhées, de fistules gastro-intestinales, ou de pertes par une stomie. Lorsque les bicarbonates sont élevés, il s'agit de vomissements, éventuellement subreptices, ou de fistules gastriques. Une prise discontinue de diurétiques peut s'accompagner d'une kaliurèse basse par intermittence, mais l'alcalose métabolique soit attirer l'attention.

IV. TRAITEMENT

En dehors de la démarche et de l'éventuel traitement étiologique, la constatation d'une hypokaliémie justifie une supplémentation immédiate :

- en cas d'hypokaliémie modérée, en l'absence de signes ECG ou de facteurs de risque de troubles du rythme associés, la supplémentation orale est suffisante : chlorure de potassium à libération prolongée (les formes d'absorption rapide entraînaient des ulcérations digestives). Par exemple Diffu-K ou Kaléorid LP 1 à 4 g par jour répartis en 2 ou 3 prises (rappel : 1 g KCl = 13 mmol K^+).
  On peut également conseiller la consommation d'aliments riches en K^+ : chocolat, bananes, fruits secs ;

- en cas d'hypokaliémie profonde et/ou de signes ECG, la voie veineuse s'impose avec une surveillance cardiaque rapprochée. Le rythme d'administration ne devra pas dépasser 1 g de KCl par heure, et la concentration du soluté perfusé en K^+ ne devra pas dépasser 0,5 g/l afin de limiter les risques de veinotoxicité sur une voie veineuse périphérique.

CHAPITRE 20* ➤ HYPOCALCÉMIE – HYPERCALCÉMIE

Module 11. Synthèse clinique et thérapeutique
Questions 219 et 319

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Devant une hypercalcémie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.
- Prescrire et interpréter un examen des gaz du sang et un ionogramme sanguin en fonction d'une situation clinique donnée.
- Savoir diagnostiquer et traiter : une acidose métabolique, une acidose ventilatoire, une dyskaliémie, une dysnatrémie, une dyscalcémie.

I. GÉNÉRALITÉS

Les dyscalcémies peuvent révéler et font partie des symptômes de pathologies très diverses du fait de l'implication de nombreux paramètres dans la régulation de l'homéostasie calcique.

A. Interprétation de la calcémie

Le taux de la calcémie est normalement stable à 2,5 mmol/l. Les variations physiologiques sont très étroites (+/– 5 %). Le dosage du calcium plasmatique total comprend :

- le calcium ionisé (seule fraction métaboliquement active et strictement régulée) : 55 % ;
- le calcium lié au protéines (surtout albumine) : 40 % ;
- le calcium complexé aux anions (citrates, phosphates, bicarbonates) : 5 %.

Une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie (dénutrition, syndrome néphrotique, etc.) génère une hypocalcémie sans modifier le calcium ionisé (fausse hypocalcémie). À l'inverse, une hyperprotidémie (myélome, etc.) peut être responsable pour la même raison d'une pseudohypercalcémie.

La ***calcémie corrigée*** est calculée avec la formule suivante :

Ca corrigée (mmol/l) = Ca mesurée (mmol/l) + 0,02 (40 – albuminémie en g/l).

Le pH plasmatique modifie l'affinité du calcium pour les protéines : l'acidose augmente le calcium ionisé et diminue la fraction liée à l'albumine. L'alcalose fait l'inverse. Une modification de 0,1 unité pH engendre une modification de 0,04 mmol/l du calcium ionisé.

* « Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres électrolytiques »

B. Régulation du métabolisme du calcium

La stabilité de la calcémie dépend du bilan des entrées et des sorties de calcium dans le sang. Elles sont sous la dépendance de l'absorption intestinale, de la réabsorption rénale du calcium, et du turn-over osseux (équilibre ostéosynthèse-ostéolyse), eux-mêmes sous la dépendance de la parathormone (PTH), de la vitamine D, et de la calcitonine. La calciurie est adaptée à la calcémie, sous la dépendance également de la PTH, de la vitamine D, et de la calcitonine.

- L'absorption intestinale du calcium :
  - est augmentée par : la forme active de la vitamine D (cholécalciférol ou vitamine D3 dihydroxylée en 1 et 25, synthétisée dans le rein à partir de la 25 OH D3), elle-même potentialisée par la PTH ;
  - est inhibée par : la calcitonine, la thyroxine, et les corticoïdes.
- La résorption osseuse :
  - est augmentée par : la PTH qui favorise l'ostéolyse par stimulation ostéoclastique. La PTH est potentialisée par la forme active de la vitamine D (celle-ci cependant est capable de favoriser aussi l'ostéosynthèse, surtout en cas de raréfaction osseuse) ;
  - est inhibée par : la calcitonine.
- La réabsorption tubulaire du calcium :
  - est augmentée par : la 25 OH D3, la PTH ;
  - est inhibée par : la calcitonine, les corticoïdes.

II. HYPERCALCÉMIE

A. Signes cliniques

De plus en plus d'hypercalcémies, totalement asymptomatiques, sont découvertes de manière fortuite, du fait de la pratique très large des dosages de calcémie. La symptomatologie de l'hypercalcémie est très polymorphe et peu spécifique. L'asthénie, l'anorexie, et la soif sont les plus fréquemment retrouvées. L'hypercalcémie doit être évoquée de principe devant tout symptôme apparemment inexpliqué.

Deux éléments sous-tendent la tolérance clinique de l'hypercalcémie : sa sévérité et sa rapidité d'installation.

Il faut distinguer les signes qui reviennent à l'hypercalcémie de ceux qui sont en relation avec sa cause.

1. SIGNES DIGESTIFS

- Anorexie, constipation, vomissements, possibilité de syndrome pseudo-occlusif.
- Douleurs abdominales de type ulcère ou pancréatite (pouvant d'ailleurs être en voie de constitution).

2. SIGNES CARDIO-VASCULAIRES

- Hypercalcémie aiguë :

  Les modifications ECG sont fonction de la sévérité de l'hypercalcémie :
  - initialement, raccourcissement du segment QT ;
  - puis, bradycardie, troubles du rythme supraventriculaire, extrasystoles ventriculaires polymorphes ;
  - enfin, bloc auriculoventriculaire.

  Les digitaliques, qui peuvent générer des arythmies graves, sont contre-indiqués.
- Hypercalcémie chronique :
  - HTA inconstante, modérée ;
  - dépôts calciques valvulaires, myocardiques, et coronariens ;
  - médiacalcose artérielle.

3. SIGNES RÉNAUX

- Nycturie : signe le plus précoce, témoignant de la baisse de la réabsorption tubulaire du sodium (réversible).
- Syndrome polyuro-polydispsique, traduisant un diabète insipide néphrogénique.
- Insuffisance rénale fonctionnelle liée à la contraction volémique induite par la perte d'eau et de sodium.
- Les hypercalcémies chroniques entraînent une hypercalciurie pouvant générer une lithiase rénale (c'est le plus souvent une hyperparathyroidie qui en est alors la cause). Très prolongées, elles sont responsables d'une insuffisance rénale chronique irréversible par néphrocalcinose.

4. SIGNES NEURO-PSYCHIQUES

- Asthénie, lassitude.
- Confusion, hallucinations, convulsions, torpeur progressive puis coma sans signe de localisation (encéphalopathie métabolique).

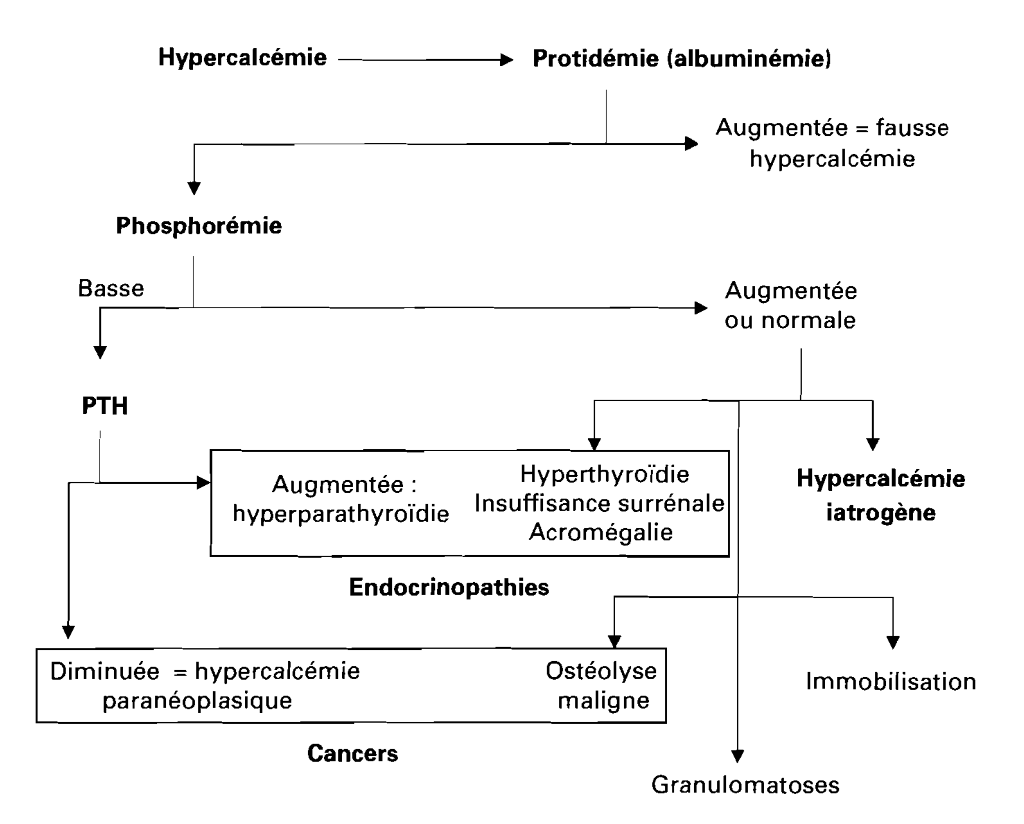
5. SIGNES DIVERS

- Hypotonie musculaire.
- Calcifications capsulaires, tendineuses, et cartilagineuses responsables de crises de chondrocalcinose (arthrite aiguë pseudo-goutteuse).

B. Diagnostic étiologique d'une hypercalcémie (tableau 1)

En pratique, après avoir éliminé une fausse hypercalcémie, il faut envisager les causes d'hypercalcémie : origine néoplasique (par argument de fréquence), origine iatrogène (à évoquer dès l'interrogatoire), origine endocrinienne (principalement par adénome parathyroïdien accessible à un traitement radical). De multiples autres causes sont possibles. Elles sont envisagées lorsque les causes précédentes ont été correctement expertisées.

Tableau 1. Diagnostic étiologique d'une hypercalcémie.



1. HYPERCALCÉMIES PRÉFÉRENTIELLEMENT PAR AUGMENTATION DE L'ABSORPTION INTESTINALE DE CALCIUM

- Prise excessive de calcium : lait et laitages (syndrome de Burnett ou syndrome des buveurs de lait).
- Intoxication par la vitamine D, surtout chez l'insuffisant rénal dialysé ou le sujet âgé.
- Hyperproduction de 1-25 (OH)2 D3 dans les maladies granulomateuses telles que la sarcoïdose et la tuberculose (par excès de production rénale de 1-alpha-hydroxylase).

2. HYPERCALCÉMIES PRÉFÉRENTIELLEMENT PAR AUGMENTATION DE LA RÉSORPTION OSSEUSE

■ Hyperparathyroïdie (HPT) primaire

L'hypercalcémie est, en fait, de mécanisme multiple (résorption osseuse, hyperabsorption intestinale, hyperrésorption tubulaire rénale).

La découverte est, le plus souvent, fortuite devant une élévation de la calcémie.

L'HPT associe hypercalcémie +/– hypercalciurie, hypophosphorémie (< 0,8 mmoml/l), augmentation de la PTH circulante. Contrastant avec l'hypercalcémie, est notée une augmentation de l'AMP cyclique urinaire, simple témoin de l'activité de la PTH sur le rein.

L'évolution se fait, le plus souvent, sur un mode chronique.

Les complications sont ostéo-articulaires (ostéoporose, fractures, crises de chondrocalcinose), digestives (pancréatite calcifiante), ou rénales (lithiase).

Le traitement est chirurgical. La chirurgie confirmera un adénome dans 80 % des cas, parfois multiple, plus rarement une hyperplasie diffuse de la glande ou un cancer.

■ Hypercalcémie des cancers

Les mécanismes sont de trois ordres :

1. Les métastases osseuses et le myélome sont responsables directement d'une ostéolyse décelable radiologiquement, liée à l'infiltration tumorale ou à la sécrétion par le clone malin de cytokines ostéoclastiques (IL1, IL4, TNF...).
2. Ailleurs aucune ostéolyse n'est détectable et l'hypercalcémie est associée à une hypophophorémie, une élévation de l'AMP cyclique urinaire. *Le tableau biologique évoque une HPT mais la PTH est abaissée.* Ce tableau est lié à la sécrétion par la tumeur d'un analogue de la PTH : la *PTH-rp* (related peptide), dosable en méthode radio-immunologique.
3. Certains lymphomes malins non Hodgkiniens sont responsables d'une hyperabsorption intestinale de calcium par production excessive de 1-25 $(OH)_2$ D3.

3. HYPERCALCÉMIES DE CAUSES DIVERSES ET/OU DE MÉCANISME MAL CONNU

Elles seront évoquées en fonction du contexte :

- origine iatrogène : prise de thiazidiques, de lithium, de théophylline, hypervitaminose A ;
- immobilisation prolongée ;
- hyperthyroïdie ;
- insuffisance surrénale ;
- hypercalcémie hypocalciurique idiopathique familiale.

C. Traitement des hypercalcémies

Les objectifs thérapeutiques varient en fonction de la cause, de la sévérité, et de la tolérance de l'hypercalcémie. Toute hypercalcémie > 3 mmol/l doit être traitée. Si elle est > 3,5 mmol/l, c'est une urgence thérapeutique. Les digitaliques et les médicaments hypokaliémiants sont formellement contre-indiqués en cas d'hypercalcémie.

Faire baisser la calcémie :

1. CORRECTION DE L'HYPERCALCÉMIE

- **Réhydratation** par apport de sérum salé isotonique, qui permet, en outre, l'augmentation de l'élimination urinaire de calcium. Une diurèse forcée au furosémide, avec compensation des pertes, volume pour volume, n'a sa place qu'exceptionnellement en cas d'hypercalcémie maligne. Elle nécessite une unité de soins intensifs.

- Inhibition de la résorption osseuse :
  - **les biphosphonates** : analogues des cristaux d'hydroxyapatite, ils ont une action antiostéoclastique puissante. Par voie veineuse, ils sont efficaces en 24-48 h, et pendant au moins 3 à 4 semaines. Ils peuvent être relayés par une forme per os ;
  - la calcitonine de saumon est également efficace rapidement, mais elle est souvent mal tolérée. Elle est utilisée plus rarement.
- Diminution de l'absorption intestinale de calcium par la corticothérapie, utile surtout dans les intoxications à la vitamine D, les granulomatoses, mais aussi au cours des cancers.

2. TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE

- Ablation d'un adénome parathyroïdien.
- Arrêt des médicaments potentiellement responsables (vitamine D, calcium...).
- Chimiothérapie anticancéreuse.

III. HYPOCALCÉMIE

A. Signes cliniques

La diminution de la calcémie < 2,25 mmol/l s'accompagne d'une augmentation de l'excitabilité du neurone moteur et abaisse le seuil de réponse des récepteurs sensitifs périphériques ; les signes apparaissent quand le calcium ionisé est < 1,1 mmol/l.

1. SIGNES NEURO-MUSCULAIRES

Inconstants et non spécifiques ;

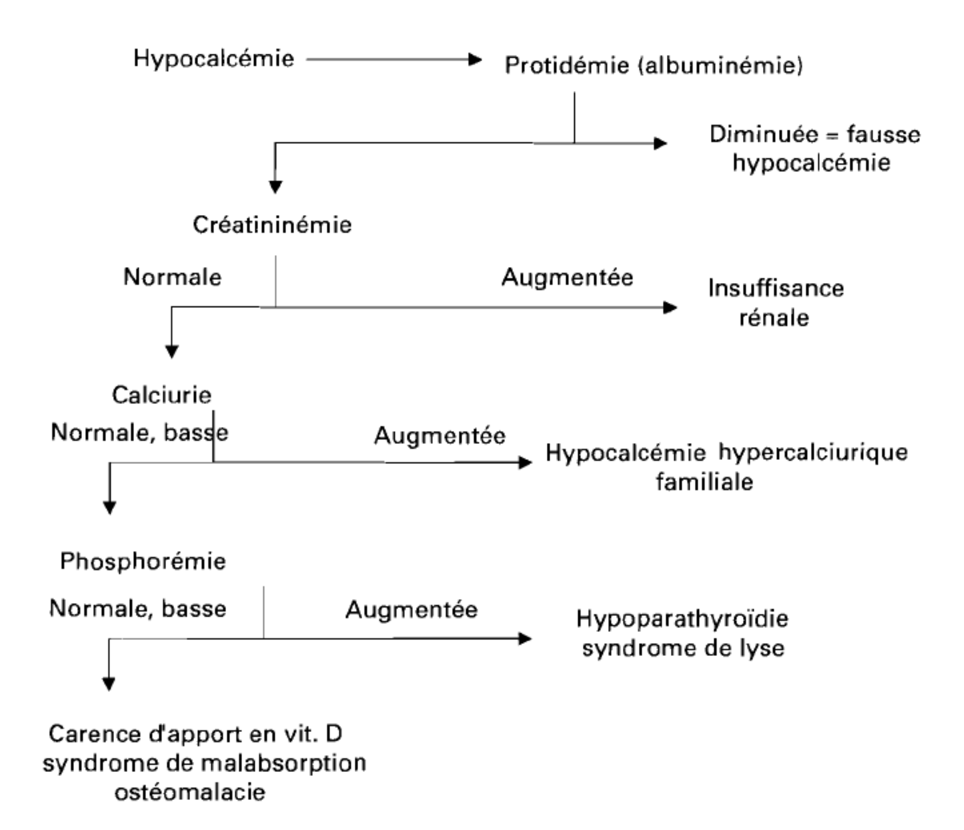
- crise de tétanie : contracture des muscles de la main (main d'accoucheur), parfois du pied, précédée et/ou accompagnée par des paresthésies des extrémités et péribuccales. Il peut s'y associer dyspnée et sensation de striction pharyngée. En fait, l'hypocalcémie est une cause assez rare de tétanie, qui est, le plus souvent normocalcémique, de cause obscure probablement non organique ;
- crises convulsives ;
- signes d'hyperexcitabilité neuro-musculaire à l'EMG, d'origine neurogène ;
- signe de Chvosteck, signe de Trousseau.

2. SIGNES CARDIO-VASCULAIRES

Bradycardie, allongement de QT (par allongement du segment ST), ondes T amples, pointues, et symétriques, disparaissant avec la normalisation de la calcémie.

B. Diagnostic étiologique d'une hypocalcémie (tableau 2)

Tableau 2. Diagnostic étiologique d'une hypocalcémie.



En pratique, après avoir éliminé une fausse hypocalcémie, il faut envisager les causes d'hypocalcémie. L'insuffisance rénale est la cause la plus fréquente. Les autres causes étant beaucoup plus rares, leur recherche sera guidée par le contexte.

Les principales étiologies sont résumées dans le tableau ci-dessous.

- **Hypocalcémie par diminution de l'absorption intestinale de calcium :**
  - essentiellement l'insuffisance rénale chronique par défaut de synthèse de 1-25 $(OH)_2$ D3 (réduction néphronique = déficit de production de 1-alpha-hydroxylase). L'hypocalcémie est associée à une hyperphosphorémie ;
  - carences d'apport en Vitamine D, malabsorptions intestinales, rachitisme. L'hypocalcémie est associée à une phosphorémie normale ou basse.
- **Hypocalcémie et hyperphosphorémie :**
  - iatrogène ;
  - syndrome de lyse au cours des cancers évolutifs et/ou de leur traitement ;
  - hypoparathyroïdie post-chirurgicale, auto-immune, ou idiopathique avec diminution de la PTH et de l'AMP cyclique urinaire ;
  - pseudo-hypoparathyroïdie, maladie héréditaire avec PTH élevée.
- **Hypocalcémies de causes diverses :**
  - pancréatite aiguë hémorragique ;
  - transfusions massives ;
  - rhabdomyolyse aiguë.

C. Traitement des hypocalcémies

- Hypocalcémie chronique (comme dans l'insuffisance rénale) : apport quotidien de vitamine D (1-25 $(OH)_2$ D3 ou 25 $(OH)_2$ D3) et de calcium (carbonate ou gluconate) avec une surveillance régulière de la calcémie.
- Hypocalcémie symptomatique : sels de calcium en IV directe (en cas de très mauvaise tolérance) ou plus souvent dans un soluté isotonique.

CHAPITRE 21 ➤ PATHOLOGIE DES GLANDES SALIVAIRES

Deuxième partie. Maladies et grands syndromes
Question 270

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Diagnostiquer une pathologie infectieuse, lithiasique, immunologique et tumorale des glandes salivaires.

Les glandes salivaires principales sont les glandes parotides, les glandes sous-maxillaires et les glandes sub-linguales. Les glandes salivaires dites accessoires sont disséminées dans la muqueuse oropharyngée. Une maladie des glandes salivaires est évoquée dans deux circonstances schématiques : gonflement des glandes salivaires ou xérostomie. De multiples processus pathologiques sont susceptibles de concerner ces glandes salivaires : lithiases, tumeurs, maladies infectieuses ou inflammatoires.

I. HYPERTROPHIE SALIVAIRE

C'est l'histoire et les données de l'examen clinique qui permettent le plus souvent le diagnostic étiologique (**tableau 1**).

A. Gonflement parotidien unilatéral

L'hypertrophie parotidienne est aisée à reconnaître : tuméfaction située en avant et au dessus du lobule de l'oreille, comblement du sillon rétromandibulaire. L'échographie peut permettre de confirmer l'origine parotidienne de la tuméfaction (pseudo-tumeurs parotidiennes des adénopathies intra-parotidiennes) et de préciser son caractère tumoral. La sialographie garde quelques indications (lithiase et syndrome de Gougerot-Sjögren notamment, **figure 1**). Le scanner et l'IRM sont rarement indiqués, sauf en pré-opératoire pour préciser l'extension et les rapports d'un processus tumoral. La scintigraphie salivaire est peu pratiquée. Les causes de parotidomégalies sont multiples. Dans les maladies générales, la biopsie des glandes salivaires accessoires, au niveau de la face interne de la lèvre inférieure, est un geste simple et peu traumatique, indiqué dans les maladies inflammatoires (syndrome de Gougerot-Sjögren, sarcoïdose, **figure 2**) et dans l'amylose.

Tableau 1. Causes des hypertrophies des glandes salivaires.

Hypertrophie unilatérale
• Tumeur bénigne ou maligne des glandes salivaires (parotides surtout)
• Infection bactérienne
• Sialadénite chronique
Hypertrophie bilatérale avec bouche sèche
• Infection virale (oreillons surtout)
• Syndrome de Gougerot-Sjögren
• Sarcoïdose
• Infection par le VIH
Hypertrophie bilatérale asymptomatique des seules glandes parotides : sialadénose
• Idiopathique
• Diabète
• Hyperlipoprotéinémie
• Cirrhose
• Troubles du comportement alimentaire (anorexie/boulimie)
• Médicaments

1. PAROTIDITES AIGUËS BACTÉRIENNES ET VIRALES

Les parotidites virales sont avant tout dues aux oreillons. Une fois sur trois, l'atteinte parotidienne des oreillons est unilatérale et le diagnostic, en l'absence de contexte épidémiologique et de signes associés, alors difficile.

Les parotidites bactériennes surviennent chez l'adulte âgé et déshydraté ou en milieu de réanimation. Il existe une fièvre, la glande est inflammatoire et douloureuse et du pus est visible au niveau de l'orifice du Sténon après massage de la glande. Il existe un risque d'abcédation. Le traitement fait appel aux antibiotiques anti-staphylococciques et il peut être nécessaire de drainer.

2. PAROTIDITES CHRONIQUES ET/OU RÉCIDIVANTES

La lithiase parotidienne est beaucoup plus rare que la lithiase sous-maxillaire (salive plus fluide et moins riche en sels minéraux) et souvent asymptomatique. Douleur et tuméfaction sont rythmées par les repas. La palpation peut permettre de sentir le calcul qui est par ailleurs volontiers radio-opaque mais le diagnostic peut être plus difficile quand les calculs sont petits. La lithiase peut évoluer vers la parotidite suppurée. La parotidite bactérienne récidivante s'observe chez l'enfant et évolue le plus souvent sur un mode subaigu. La sialographie montre une dilatation canalaire en grappe de raisin. L'évolution est favorable grâce au traitement médical mais les rechutes sont fréquentes jusqu'à la puberté.

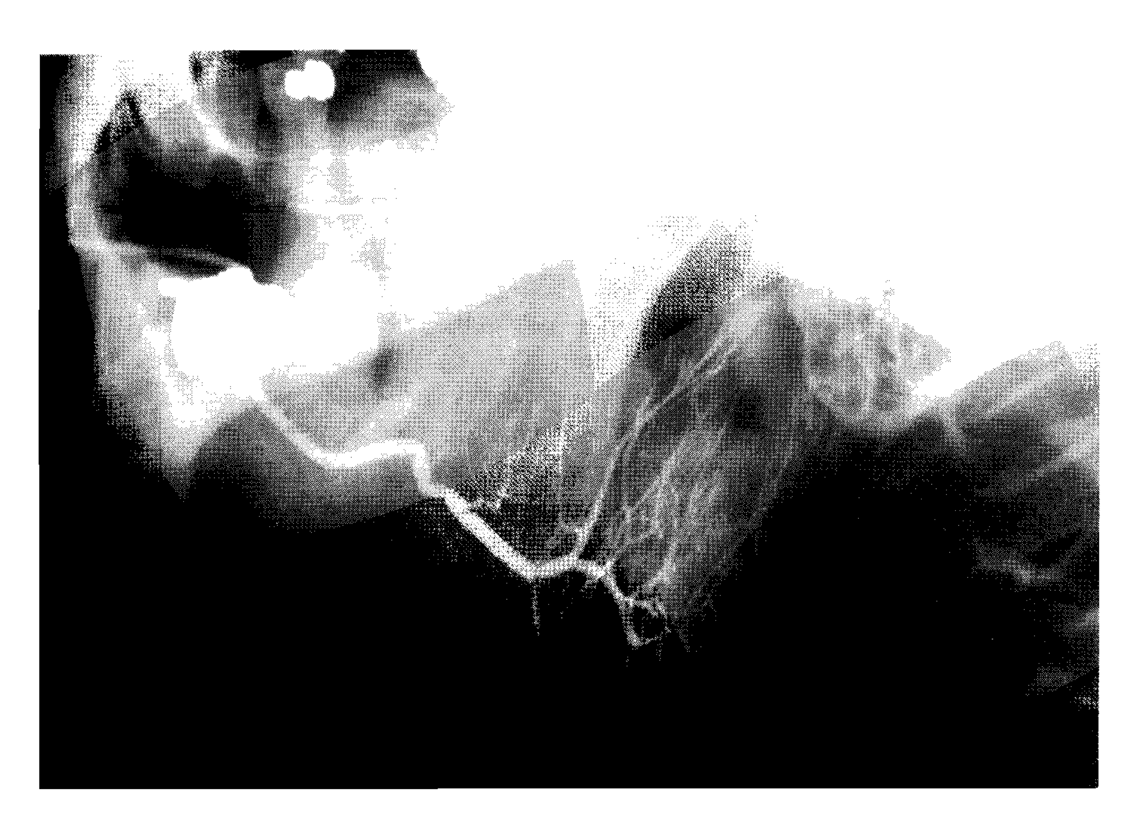


Figure 1a. Sialographie normale. Noter l'aspect harmonieux de l'arborisation canalaire (image d'arbre en hiver).



Figure 1b. Sialographie. Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Raréfaction et anomalies des canaux, dilatations des acini en boules de gui.

3. TUMEURS PAROTIDIENNES

Contrairement à la pathologie lithiasique, les tumeurs salivaires siègent le plus souvent au niveau des parotides. Ces tumeurs sont bénignes dans 70 % des cas.

La classification OMS distingue :

■ Les tumeurs bénignes

- L'adénome pléïomorphe qui représente plus de 50 % des tumeurs parotidiennes. C'est une tumeur de croissance lente du sujet jeune, habituellement indolore, de consistance dure, non adhérente et ne s'accompagnant pas de paralysie faciale. Ces tumeurs (autrefois appelées tumeurs mixtes) sont constituées de cellules épithéliales et d'éléments mésenchymateux. La parotidectomie avec conservation du nerf facial permet la guérison.
- Les adénomes monomorphes sont nettement moins fréquents et de types très variables : adénolymphomes (cystadénolymphomes, tumeurs de Warthin), adénomes oncocytaires, adénomes myoépithéliaux, cystadénomes...

■ Les tumeurs malignes épithéliales

- Carcinome mucoépidermoïde (de bas grade, de grade intermédiaire ou de haut grade).
- Carcinome adénoïde kystique (cylindrome).
- Carcinome à cellules acineuses.
- Adénocarcinome.

■ Les tumeurs non salivaires

Lymphome, adénopathie métastatique, tumeur bénigne non salivaire (angiome, lipome...).

4. TUBERCULOSE

La tuberculose des glandes parotides est rare aujourd'hui : tuméfaction unilatérale non inflammatoire, mal limitée, d'allure multi-nodulaire à l'échographie. Seule l'exploration chirurgicale et une analyse anatomo-pathologique et bactériologique permettent d'en faire le diagnostic.

5. LITHIASES SOUS-MAXILLAIRES

Ce sont les plus fréquentes des lithiases salivaires. Elles sont responsables d'accidents obstructifs se manifestant par une hernie salivaire (tuméfaction de la glande au cours d'un repas), souvent douloureuse (colique salivaire). Ces manifestations apparaissent lors des repas. Elles peuvent se compliquer d'infection :

- Warthonite : douleur du plancher buccal associée à une issue de pus au niveau de l'ostium ;
- periwarthonite : abcès péri-canalaire du plancher buccal à différencier d'un abcès d'origine dentaire ;

– sous-maxillite : tuméfaction de la glande avec issue de pus au niveau de l'ostium.

L'élimination spontanée du calcul est rare et il est donc nécessaire de recourir au traitement chirurgical (warthonotomie endobuccale ou sous-maxillectomie) dont les modalités dépendent du siège du calcul qui est précisé par la sialographie qui trouve ici sa meilleure indication. Les complications infectieuses doivent faire l'objet d'une antibiothérapie et éventuellement de la mise à plat d'une collection.

B. Gonflement de plusieurs glandes salivaires

1. INFECTION

L'infection ourlienne est symptomatique dans 75 % des cas, et survient essentiellement entre 6 et 10 ans. 90 % des adultes ont des anticorps dirigés contre le virus. La parotidite a un début brusque, l'inflammation est peu marquée et le gonflement disparaît en quelques jours. Les glandes sous-maxillaires sont rarement hypertrophiées de manière isolée. Virus echo, virus coxsakie, CMV sont beaucoup moins souvent à l'origine d'une parotidite symptomatique et l'hypertrophie y est modérée.

2. MALADIES GÉNÉRALES

■ Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est dit primitif quand il n'est pas associé à une maladie auto-immune bien définie. C'est habituellement des plaintes évoquant une sécheresse buccale et oculaire qui font évoquer le diagnostic. Dans un tiers des cas, une hypertrophie des glandes parotides est au premier plan. Cette hypertrophie parotidienne est le plus souvent bilatérale. Elle est douloureuse quand elle apparaît brusquement et indolore quand elle se constitue progressivement. Il existe généralement une xérostomie, parfois d'autres symptômes cliniques (Raynaud, arthralgies, signes cutanés...), et des signes biologiques évocateurs du diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (hypergammaglobulinémie, anticorps antinucléaires de spécificité anti-SS-A et SS-B, facteurs rhumatoïdes, cryoglobulinémie...). La persistance de cette hypertrophie doit faire craindre une évolution vers le lymphome.

■ Sarcoïdose

La sarcoïdose peut être à l'origine d'un gonflement uni- ou plus souvent bilatéral des glandes parotides, habituellement accompagné d'un syndrome sec oculaire et salivaire (**figure 3**), parfois d'une paralysie faciale dans le cadre du syndrome d'Heerfordt (fièvre, tuméfaction parotidienne, uvéite antérieure, paralysie faciale). Le diagnostic de sarcoïdose est évoqué sur l'association à des adénopathies médiastinales et confirmé le plus souvent par la biopsie des glandes salivaires accessoires qui permet d'objectiver le granulome sans nécrose caséeuse. Les manifestations salivaires régressent habituellement en 6 à 8 semaines.

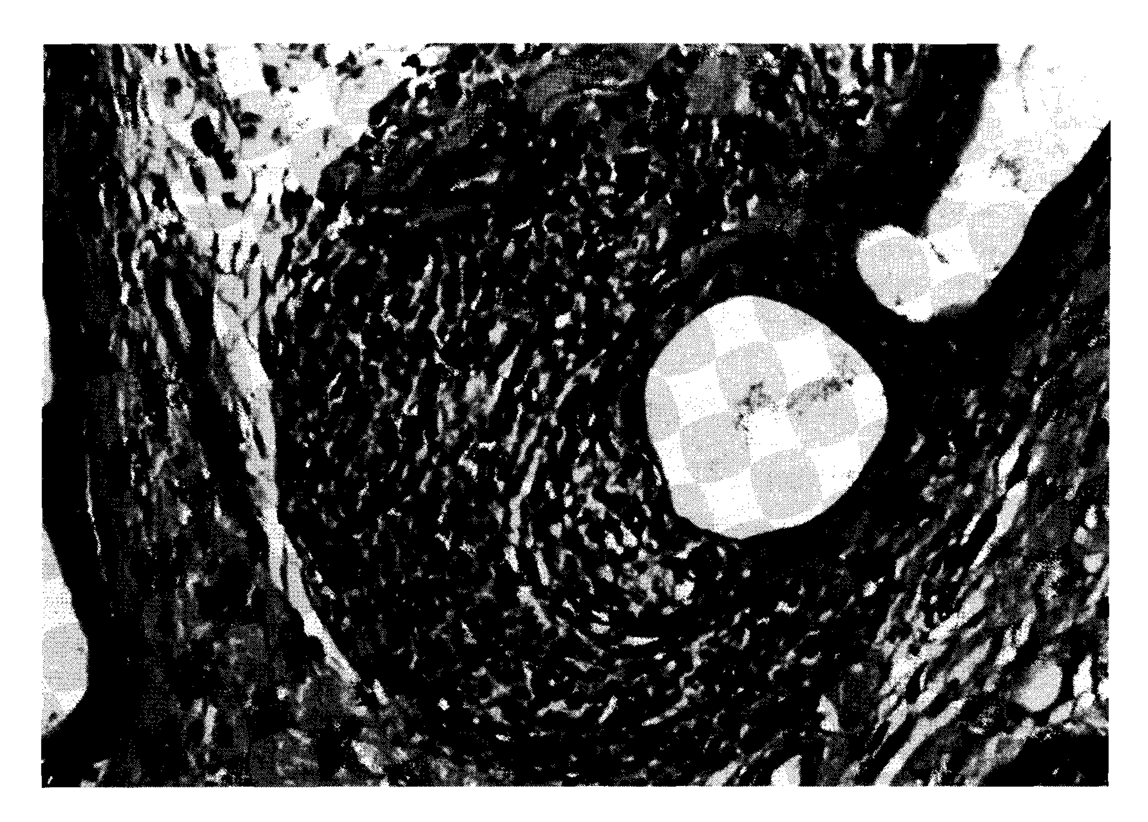


Figure 2a. Glande salivaire accessoire. Infiltrat lymphocytaire en amas.

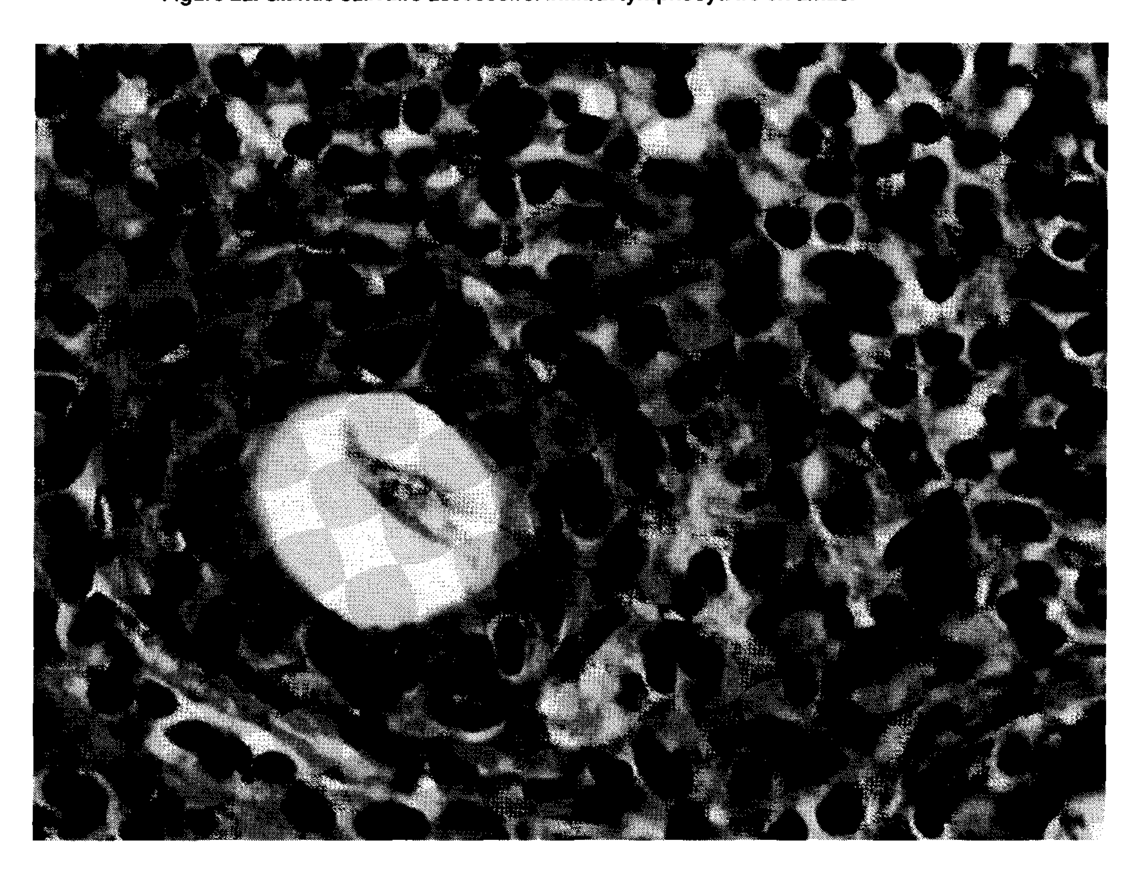


Figure 2b. Noter l'infiltration de lymphocytes entre les cellules épithéliales d'un canal salivaire chez un patient souffrant d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif.



Figure 3. Sarcoïdose. Scintigraphie au Gallium 67 chez une jeune patiente ayant une hypertrophie des glandes parotides et un syndrome sec oculo-salivaire. Noter la concentration du traceur au niveau des glandes parotides, des glandes lacrymales, du médiastin (adénopathies), et de la région sus-claviculaire droite (adénopathie).

■ Sialadénoses (sialoses)

Il s'agit d'un groupe d'affections non inflammatoires à l'origine de gonflement récurrent des glandes salivaires, particulièrement des parotides, et le plus souvent bilatéral. La cause de cette hypertrophie est inconnue, peut-être sous tendue par une dysautonomie dans la mesure où, dans la moitié des cas, il existe un diabète ou une autre endocrinopathie, un trouble du comportement alimentaire (anorexie mentale ou boulimie), un alcoolisme, des prises médicamenteuses (psychotropes, sympathomimétiques)... Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion : la sialographie n'est pas spécifique, l'histologie non plus, même si elle peut évoquer le diagnostic (augmentation de la taille des acini et des cellules acineuses). Le traitement n'est pas codifié.

■ Amylose

La substance amyloïde est constituée de dépôts extra-cellulaires d'une substance amorphe de nature protéique sous forme de fibrilles. Les glandes salivaires sont souvent le siège de tels dépôts. Une vingtaine de protéines, caractérisant le type d'amylose, ont été décrites, les plus fréquentes étant les chaînes légères d'immunoglobulines (amylose primitive AL ou associée au myélome), la protéine AA (amylose des inflammations chroniques, de la maladie périodique, du syn-

drome de Muckle et Wells), la transthyrétine (amylose héréditaire, amylose sénile), la β_2 microglobuline (amylose de l'insuffisance rénale chronique terminale). L'amylose salivaire peut, quoique rarement, être à l'origine d'une hypertrophie glandulaire.

II. XÉROSTOMIE

La xérostomie est définie comme la sensation subjective de bouche sèche et ne correspond pas nécessairement à une réduction objective du flux salivaire. C'est une plainte fréquente, particulièrement chez le sujet âgé. La sensation de bouche sèche a un impact important dans la vie quotidienne, altérant la qualité de vie comme l'ont bien montré de nombreuses enquêtes. Cette plainte n'est pas toujours suffisamment prise en compte par les professionnels de santé, à l'origine d'incompréhension ou même de conflits. L'hyposialie gène l'élocution, la mastication et la déglutition. Elle est à l'origine de fissures très douloureuses des commissures labiales et de la langue, de candidoses récidivantes et de problèmes dentaires (gingivites, parodontites, caries extensives pouvant conduire à l'édentation). L'authentification d'une sécheresse buccale est difficile puisque la sécheresse alléguée est souvent une xérophobie, que la simple inspection de la cavité buccale n'est pas déterminante, que la sialographie est un examen morphologique alors que l'on cherche à apprécier la fonction, que la scintigraphie dite semi-quantitative est d'interprétation difficile et n'a donc pas de place en pratique quotidienne. La mesure du flux salivaire total non stimulé est sans doute le meilleur examen à recommander : il est peu onéreux et de réalisation aisée à la condition de disposer d'une balance de précision permettant de peser la salive sécrétée et d'en déduire le volume (1 g = 1 ml). Un hyposialie est retenue quand le débit salivaire est inférieur à 1,5 ml en 15 minutes (critères européens proposés pour la classification du syndrome de Gougerot-Sjögren).

Les causes de xérostomie sont multiples, le syndrome de Gougerot-Sjögren ne résume pas le syndrome sec. Il en est même une cause rare, notamment chez la personne âgée où le syndrome sec est par contre fréquent. *A contrario*, il existe des syndromes de Gougerot-Sjögren où la sécheresse est au second plan ou même inexistante, du moins initialement et parfois pendant une longue période.

A. Syndrome sec et âge

Le syndrome sec buccal de la personne âgée est fréquent, 20 à 30 % des sujets de plus de 65 ans disent ressentir une sensation de sécheresse buccale. Il n'y a semble-t-il pas de réduction du flux salivaire chez les individus âgés en bonne santé. Dans cette tranche d'âge, le syndrome sec peut être la conséquence d'une radiothérapie, d'un syndrome dépressif, d'un diabète. La première cause de syndrome sec chez le sujet âgé est représentée par les médicaments (60 % selon certaines études) : anticholinergiques (antiémétiques, antiparkinsoniens, antispasmodiques, mydriatiques), médicaments ayant des effets anticholinergiques (antiarythmiques, antihypertenseurs, antihistaminiques, antidépres-

seurs tricycliques, neuroleptiques), benzodiazépines, diurétiques et ce d'autant qu'ils sont volontiers associés...

Le traitement de ces syndromes secs passe par l'évaluation des différentes prises médicamenteuses : arrêt de certains médicaments quand cela est possible, remplacement d'un médicament par un autre ayant moins d'effets salivaires.

B. Syndrome de Gougerot-Sjögren

On distingue le syndrome de Gougerot-Sjögren dit primitif quand il n'existe pas d'autre maladie auto-immune bien caractérisée et les syndromes de Gougerot-Sjögren secondaires quand le malade réunit les critères d'une autre maladie auto-immune : polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé et sclérodermie. Syndromes de Gougerot-Sjögren primitifs et secondaires partagent l'existence d'un syndrome sec mais le terrain génétique sur lequel ils surviennent n'est pas le même. L'hypertrophie des glandes salivaires est rare dans les syndromes de Gougerot-Sjögren secondaires alors qu'elle s'observe dans près d'un tiers des cas des syndromes de Gougerot-Sjögren primitifs.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif est une exocrinopathie auto-immune puisqu'il comporte au premier plan une atteinte des glandes exocrines que sont les glandes lacrymales et les glandes salivaires (avec souvent pour traduction une sécheresse oculaire et buccale) et des anomalies évoquant une auto-immunité.

C. Traitement de la sécheresse buccale

Le traitement étiologique est rarement possible : arrêt ou modification d'un traitement, corticoïdes pour traiter un syndrome sec du à une sarcoïdose. Il n'y a pas à ce jour de traitement de fond validé du syndrome sec du syndrome de Gougerot-Sjögren.

Les mesures d'hygiène buccale sont essentielles pour prévenir les conséquences de la sécheresse : bonne hydratation, exclusion des aliments sucrés, hygiène dentaire rigoureuse, contrôles et soins odontologiques réguliers, arrêt du tabac. Les candidoses doivent être traitées par antifongiques, quelquefois au long cours.

Les substituts salivaires ne sont pas plus efficaces que l'eau plate.

L'efficacité des sécrétagogues comme la bromohexine (Bisolvon®), l'anethol-trithione (Sulfarlem S 25®) n'a pas été démontrée. Les médicaments agonistes des récepteurs muscariniques comme le chlorhydrate de pilocarpine (Salagen®) a apporté un bénéfice chez plus de la moitié des patients (à raison d'un comprimé de 5 mg 3 à 4 fois par jour) dans deux études contrôlées, mais ce produit est onéreux et non remboursé. Il est toutefois possible d'avoir recours à une préparation magistrale. La cevimeline, autre agoniste cholinergique, est également efficace mais n'est pas disponible en Europe actuellement.



Figure 4. Hypertrophie parotidienne au cours d'un syndrome de Gougerot-Sjögren.

CHAPITRE 22 ➤ TROUBLES PSYCHOSOMATIQUES

Deuxième partie. Maladies et grands syndromes
Question 289

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Diagnostiquer un trouble psychosomatique.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

I. LE FAIT PSYCHOSOMATIQUE : DÉFINITIONS ET CONTROVERSES

La médecine psychosomatique est encore très largement une affaire d'écoles et de doctrines, et le « fait psychosomatique » lui-même est parfois contesté. Plutôt que de médecine psychosomatique, on devrait parler *d'approche psychosomatique*, qui est un point de vue sur la maladie davantage qu'une spécialité médicale. Manquant d'un corpus théorique cohérent, le concept de médecine psychosomatique n'en a pas moins diffusé dans l'ensemble de la société, et le terme appartient désormais au langage courant. Mais dans un monde où le modèle biomédical (fondé sur la causalité biologique de la maladie) imprègne les représentations de toute la population, le terme « psychosomatique » fait souvent office de repoussoir : « psychosomatique » est souvent synonyme, implicitement ou explicitement « d'imaginaire ». Il n'est pas alors surprenant que cette étiquette soit difficile à porter pour un patient, et que celui-ci tende souvent à la refuser obstinément, même lorsque la participation psychologique aux symptômes paraît évidente au médecin.

La définition des « troubles psychosomatiques » ne va pas de soi. L'approche psychosomatique moderne s'interdit de considérer certains symptômes ou certaines maladies comme spécifiquement « psychosomatiques », au sens de symptômes ou maladies « psychogènes ». Désormais le caractère multifactoriel de la maladie fait l'objet d'un consensus. Même les maladies infectieuses ne sont pas réductibles à l'action pathogène d'un micro-organisme, mais sont considérées comme des processus dialectiques entre agression et défenses de l'organisme. La santé et la maladie sont la résultante de multiples lignes de force, biologiques, psychologiques, et sociales. La médecine psychosomatique n'est rien d'autre que la mise en œuvre (en pratique clinique d'une part, et en recherche d'autre part) de la *perspective bio-psycho-sociale* (Engel). Dans cette perspective, *il n'y a pas de maladies (ou de troubles) psychosomatiques* : les facteurs psychologiques et sociaux interviennent dans toutes les situations pathologiques, qu'il y ait ou non une lésion organique ou un mécanisme physiopathologique décelable. En outre, l'approche psychosomatique prend en compte *la comorbidité médicale et psychiatrique, qui du point de vue épidémiologique est la règle plutôt que*

l'exception : une revue de la littérature indique que près de 40 % des patients hospitalisés en psychiatrie présentent une affection organique associée, constituant deux fois sur trois un facteur causal ou aggravant du trouble mental, alors que 40 à 50 % des patients hospitalisés en médecine présentent un trouble psychiatrique, surtout anxieux ou dépressif. Le fait psychosomatique, c'est d'abord la reconnaissance de cette réalité incontestable.

Il n'en reste pas moins que certaines situations cliniques relèvent plus que d'autres de l'approche psychosomatique. Ces problèmes ont été particulièrement étudiés dans le contexte de la *psychiatrie de liaison*, à l'hôpital général. Deux grands types de situations doivent être distinguées : celles où il existe une pathologie organique identifiée (la question est alors de savoir si des facteurs psychosociaux ont contribué à la genèse de la maladie ou à son évolution, et si les réactions psycho-comportementales du patient à sa maladie sont adaptées ou pathologiques) ; et celles où les symptômes restent « fonctionnels », c'est-à-dire sans explication (bio)médicale (la question est alors de savoir s'ils peuvent être attribués à un trouble mental précis, justifiable d'un traitement spécifique). Si l'on se réfère aux classifications psychiatriques modernes (DSM-IV et CIM-10), **les « troubles psychosomatiques » peuvent ainsi schématiquement recouvrir les situations suivantes :**

- formes somatisées de la dépression et de l'anxiété ;
- troubles somatoformes ;
- symptômes et syndromes fonctionnels, et somatisation au sens large ;
- facteurs psychologiques influençant les maladies physiques.

De nombreux autres problèmes de santé ont aussi une forte composante psychosomatique, mais sont traités dans d'autres chapitres, comme les troubles du comportement alimentaire.

II. FORMES SOMATISÉES DE LA DÉPRESSION ET DE L'ANXIÉTÉ

Les troubles de l'humeur et les troubles anxieux sont très fréquents. Par exemple, la dépression dite « majeure » (c'est-à-dire caractérisée) touche environ 5 % de la population générale, 10 % des consultants de médecine générale et près de 20 % des sujets hospitalisés en médecine ; l'anxiété généralisée touche près de 5 % de la population générale, le trouble panique environ 3 %.

Les symptômes de la dépression et des troubles anxieux sont pour une large part somatiques. Ainsi sont pris en compte pour définir l'épisode dépressif majeur selon le DSM-IV, les variations de poids et de l'appétit, l'asthénie, et les troubles de concentration (**tableau 1**), ou encore pour définir l'anxiété généralisée, la fatigabilité, les difficultés de concentration, la tension musculaire (**tableau 2**). Cet aspect est encore plus net pour le trouble panique, 10 symptômes sur 13 possibles de l'attaque de panique étant de nature somatique (**tableau 3**). Il n'est donc pas surprenant que de nombreux patients anxieux ou déprimés consultent d'abord en médecine pour des symptômes physiques, parmi lesquels les douleurs mal systématisées et la fatigue sont au premier plan (**voir les arguments**

pour le diagnostic dans le chapitre « asthénie et fatigabilité »). Il faut en conséquence rechercher chez ces sujets les symptômes psychologiques des principaux troubles anxieux et de l'humeur, alors que ceux-ci peuvent être à l'arrière-plan. On parle alors souvent de « dépression masquée », concept qui a le mérite de rendre compte d'une situation fréquente (plaintes uniquement somatiques chez un patient déprimé), mais qui comporte le risque de court-circuiter le processus diagnostique. En pratique, la réponse favorable aux antidépresseurs ne peut être considérée comme un critère diagnostique de dépression, en raison des effets non spécifiques de ces molécules. Et en l'absence du minimum de symptômes psychologiques nécessaires pour porter le diagnostic selon les critères établis, il est abusif de parler de dépression (ou d'anxiété).

De la part du malade, des difficultés de perception ou de communication des émotions (alexithymie), ou la crainte de l'étiquette psychiatrique, peuvent être en cause dans cette expression « masquée » d'un trouble dépressif ou anxieux. De la part du médecin, la négligence des symptômes psychologiques par focalisation sur la recherche d'une cause organique aux symptômes peut expliquer le défaut de reconnaissance d'un trouble mental. Le caractère « masqué » des maladies psychiatriques les plus courantes résulte donc en fait davantage de l'interaction entre malade et médecin que de caractéristiques propres à la maladie mentale elle-même. **Interrogés avec tact, la plupart des patients anxieux ou déprimés reconnaissent leur souffrance psychologique**. Il ne faut pas laisser entendre que « c'est dans la tête », ce que le patient comprend comme « vos symptômes sont imaginaires », et il n'est pas nécessaire de convaincre le patient qu'il est fatigué ou douloureux *parce qu'il* est déprimé ou anxieux, alors qu'il perçoit spontanément la causalité en sens inverse. **L'important est de faire entendre au malade que le traitement de la pathologie dépressive ou anxieuse est susceptible d'améliorer sa qualité de vie, ce que de nombreuses études ont prouvé.**

Tableau 1. Critères diagnostiques (simplifiés) de l'épisode dépressif majeur selon le DSM-IV.

(Les symptômes somatiques pouvant motiver une consultation sont en ***italiques***)	
Au moins 5 des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines ; au moins un des symptômes est (1) une humeur dépressive, ou (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.	
1.	Humeur dépressive
2.	Diminution de l'intérêt ou du plaisir pour toutes les activités
3.	Perte ou gain de poids en l'absence de régime
4.	Insomnie ou hypersomnie
5.	Agitation ou *ralentissement psychomoteur*
6.	Fatigue ou perte d'énergie
7.	Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité
8.	Diminution de l'aptitude à penser et à se concentrer
9.	Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires

Tableau 2. Critères diagnostiques (simplifiés) du trouble anxieux généralisé selon le DSM-IV.

(Les symptômes somatiques pouvant motiver une consultation sont en ***italiques***)	
A.	Anxiété et soucis excessifs durant au moins 6 mois.
B.	La personne éprouve de la difficulté à contrôler cette préoccupation.
C.	Au moins 3 des 6 symptômes suivants sont présents :
1.	Agitation
2.	Fatigabilité
3.	Troubles de mémoire et de concentration
4.	Irritabilité
5.	Tension musculaire
6.	Troubles du sommeil

Tableau 3. Critères diagnostiques (simplifiés) de l'attaque de panique selon le DSM-IV.

(Les symptômes somatiques pouvant motiver une consultation sont en ***italiques***)	
Une période bien délimitée de crainte ou de malaise intense, dans laquelle au moins 4 des symptômes suivants sont survenus de façon brutale.	
1.	Palpitations
2.	Transpiration
3.	Tremblements ou secousses musculaires
4.	Sensation d'étouffement
5.	Sensation d'étranglement
6.	Douleur ou gène thoracique
7.	Nausée ou gène abdominale
8.	Sensation de vertige, impression d'évanouissement
9.	Déréalisation ou dépersonnalisation
10.	Peur de perdre le contrôle de soi
11.	Peur de mourir
12.	Paresthésies
13.	Frissons ou bouffées de chaleur

III. TROUBLES SOMATOFORMES

Les troubles somatoformes regroupent dans les classifications psychiatriques modernes (DSM-IV et CIM-10) les diagnostics portés chez des patients présentant des symptômes somatiques « psychogènes » ou présumés tels. Si ces catégories ont le mérite d'avoir permis d'étudier des groupes relativement homogènes de malades, elles sont par ailleurs contestables.

• Le **trouble somatisation** a remplacé l'ancienne catégorie de *névrose hystérique*, terme qui avait l'inconvénient d'être particulièrement péjoratif, et de recouvrir des problématiques distinctes :

- une *personnalité* marquée par des réponses émotionnelles excessives et labiles, une quête d'attention de la part de l'entourage entraînant des conduites de séduction, une dramatisation, un théâtralisme, et une suggestibilité (cette personnalité est désormais qualifiée d'*histrionique*) ;
- des manifestations somatiques de *conversion* (voir plus loin) ;
- une histoire de vie marquée par de multiples symptômes somatiques médicalement inexpliqués (syndrome de Briquet). C'est cette dernière caractéristique qui définit désormais le trouble somatisation, indépendamment de toute anomalie de la personnalité.

Le trouble somatisation est rare, voire exceptionnel. Il concerne surtout des femmes et débute toujours avant 30 ans. De nombreux symptômes inexpliqués doivent être présents ou avoir justifié des consultations ou hospitalisations dans le passé : douleurs de localisation multiple (dont appareil génital), symptômes gastro-intestinaux, symptômes sexuels, symptômes pseudo-neurologiques ou pseudo-psychiatriques de conversion (voir plus loin). Ces symptômes ne sont pas produits intentionnellement (au contraire des pathomimies ou de la simulation), et engendrent une altération considérable du fonctionnement social.

• Le **trouble de conversion** correspond à l'ancienne « hystérie de conversion ». Il est défini par des symptômes touchant la motricité volontaire ou les fonctions sensitives ou sensorielles, faisant suite à un conflit psychique (inconscient) ou à un stress majeur. Il peut s'agir d'ataxie, de paralysie, de cécité, d'anesthésie, de crises pseudo-convulsives, etc. Ces symptômes ne sont pas produits intentionnellement, mais ils se greffent parfois sur l'épine irritative que peut constituer une lésion organique mineure. La personnalité du patient n'est pas nécessairement histrionique, elle peut être normale (dans le cas de situations de stress majeur), ou pathologique (personnalité « limite » en particulier).

• Le **trouble (somatoforme) douloureux** désigne une plainte douloureuse chronique sans substratum organique, ou excédant considérablement ce qui serait attendu du fait des lésions constatées. Les facteurs psychologiques apparaissent comme jouant un rôle important dans le déclenchement, l'intensité, ou l'entretien des douleurs. Ce diagnostic peut être potentiellement porté dans la quasi-totalité des cas de douleur chronique non maligne (où l'on reconnaît la place centrale du comportement douloureux), ce qui en limite considérablement l'intérêt.

• L'**hypocondrie** correspond à une préoccupation envahissante vis-à-vis de la santé, avec la crainte ou l'idée d'être atteint d'une maladie grave, basée sur l'interprétation erronée de sensations physiques. En règle, cette idée n'atteint pas le degré d'une conviction délirante (on devrait alors porter un diagnostic de psychose chronique). Le sujet hypocondriaque est un fort consommateur de soins, et reste inquiet malgré les bilans médicaux rassurants et les explications. En fait, l'hypocondrie est plus une dimension présente dans de nombreux autres troubles mentaux qu'une catégorie à part. On constate par exemple fréquemment des pré-

occupations hypocondriaques au cours de la dépression, de l'anxiété généralisée, et chez le sujet jeune ; l'hypocondrie résulte le plus souvent d'un trouble panique non reconnu et non traité. Certains auteurs voient dans l'hypocondrie un trouble de personnalité, alors que d'autres le rapprochent des troubles anxieux (catastrophisme caractéristique de la panique et de l'anxiété généralisée, rituels de réassurance proches du trouble obsessionnel compulsif).

• La **dysmorphophobie** est une préoccupation concernant un défaut imaginaire, ou démesurément exagéré, de l'apparence physique. Si les rondeurs du corps et le poids sont en cause, on doit éliminer une anorexie mentale.

• Le **trouble somatoforme indifférencié** est une catégorie résiduelle des troubles somatoformes. Il correspond à une plainte somatique chronique (plus de 6 mois) non ou mal expliquée par les constatations médicales, disproportionnée par rapport à ce que laisserait prévoir l'histoire de la maladie, les signes d'examen ou les examens complémentaires. C'est en fait dans cette catégorie que se situent la plupart des situations de *somatisation* rencontrées en pratique médicale (voir plus loin).

La validité des troubles somatoformes est régulièrement remise en question. Le fait que la catégorie résiduelle soit la plus fréquemment rencontrée en pratique pose problème sur la pertinence des autres troubles. En outre, *la comorbidité des troubles somatoformes avec les troubles anxieux et de l'humeur est très importante.* Enfin, certains troubles comme l'hypocondrie pourraient être reclassés parmi les troubles anxieux, délirants, ou de personnalité.

IV. SYMPTÔMES ET SYNDROMES SOMATIQUES FONCTIONNELS : SOMATISATION AU SENS LARGE

Chaque jour de nombreuses consultations médicales se soldent par un diagnostic de *symptôme fonctionnel*, c'est-à-dire qu'au terme d'investigations le plus souvent sommaires, mais parfois complexes et coûteuses, il est admis par le médecin qu'aucune lésion organique n'explique le symptôme, qui ne relève pas non plus d'une physiopathologie reconnue (cas, par exemple, de l'asthme ou de la migraine). Dans l'immense majorité des cas, cette situation ne pose guère de problème : le symptôme disparaît spontanément ou en réponse à un traitement simple, et la qualité de la relation thérapeutique est préservée. Mais plus rarement, les symptômes persistent, résistent aux tentatives de réassurance et de traitement, et un climat de suspicion s'installe entre patients et soignants. La crainte de méconnaître une pathologie organique pousse les praticiens à une fuite en avant vers des examens paracliniques qui peuvent poser problème (découverte incidente d'anomalies sans lien avec les symptômes présentés). La détresse émotionnelle devient évidente alors même qu'elle est de plus en plus farouchement niée par les malades.

C'est à cette situation de symptômes fonctionnels répétés, durables ou invalidants qu'on réserve habituellement le terme de *somatisation*. La somatisation est ici définie comme *la tendance à ressentir et à exprimer des symptômes somatiques dont ne rend pas compte une maladie organique, à les attribuer à une maladie physique, et à rechercher une aide médicale* (Lipowski). Cette définition

de la somatisation ne préjuge pas du caractère exclusivement « psychogène » des symptômes. Elle en fait avant tout un comportement de maladie (*illness behavior*) certes anormal, mais très fréquent et souvent renforcé par le système de soins.

Dans cette situation, le praticien doit *avant tout éviter de mettre en question la réalité des symptômes et de la souffrance* (à celle des symptômes s'ajoutent d'ailleurs les souffrances de l'incertitude et du manque de légitimité). Il doit ensuite faire l'inventaire des facteurs ayant contribué à la genèse et à l'entretien des symptômes, ces facteurs pouvant être physiologiques, psychologiques, et sociaux (voir plus loin).

Il arrive que des symptômes fonctionnels se regroupent en *syndromes* dont chaque spécialité médicale connaît une ou deux variétés : colopathie fonctionnelle pour la gastro-entérologie, syndrome d'hyperventilation pour la pneumologie, fibromyalgie pour la rhumatologie, etc. On parle alors de *syndromes somatiques fonctionnels* (les Anglo-Saxons utilisent parfois le terme de « syndromes psychosomatiques »). **Les syndromes somatiques fonctionnels (SSF) évoluent de façon chronique, sont assez souvent – mais inconstamment – associés à des troubles psychologiques (anxiété, dépression, troubles de personnalité), et relèvent parfois de physiopathologies plausibles** (par exemple, le *syndrome pré-menstruel*). L'épidémiologie montre que les SSF sont volontiers associés entre eux, ce qui apporte des arguments aux médecins qui y voient davantage un processus général de somatisation que des « maladies » distinctes. Le diagnostic d'un SSF peut être porté sur des critères symptomatiques positifs et négatifs, et l'élimination d'une pathologie organique par des examens complémentaires simples. L'avantage de pouvoir nommer ce dont se plaint le patient est considérable, et peut parfois mettre fin à une quête désespérée d'explications. Certaines conduites thérapeutiques peuvent aussi découler du diagnostic de SSF. En revanche, il s'agit souvent d'étiquettes stigmatisantes, ou mal acceptées par les médecins et les organismes de Sécurité Sociale. Et un diagnostic de SSF ne dispense pas d'explorer, comme toute situation de somatisation, les facteurs psychosociaux favorisants ou précipitants, et les cercles vicieux qui pérennisent les symptômes, propres à chaque patient.

Les SSF varient selon les époques suivant les modes médicales diffusant dans le public. Ainsi la tétanie normocalcémique ou *spasmophilie* (concept spécifiquement français) a quasiment disparu depuis qu'on l'explique par l'hyperventilation anxieuse (au cours d'une attaque de panique le plus souvent) et qu'on la traite par les anxiolytiques et les antidépresseurs plutôt que par le calcium et le magnésium. En revanche, la *fibromyalgie*, le *syndrome de fatigue chronique*, le *syndrome algo-dysfonctionnel de l'articulation mandibulaire* (SADAM) sont des SSF communs aujourd'hui. Le *syndrome de l'intestin irritable* (colopathie fonctionnelle) est très fréquent dans la population générale, et de nombreux sujets en souffrant ne consultent pas. Il se caractérise par des troubles du transit intestinal, des sensations dyspeptiques et de ballonnement, et des douleurs abdominales spasmodiques, en regard d'un état général conservé et d'examens endoscopiques normaux. Il est vraisemblable que des anomalies de la sensibilité viscérale soient en cause dans ce syndrome.

La *fibromyalgie* existe depuis toujours mais a porté de nombreux noms (en France, on parle parfois de *syndrome polyalgique idiopathique diffus* ou SPID). Il s'agit d'un syndrome douloureux chronique, surtout axial, avec des points particulièrement sensibles à la pression au niveau de certaines insertions tendineuses. La fibromyalgie est parfois associée à un rhumatisme inflammatoire ou une autre maladie organique, elle est dite alors secondaire. La détresse psychologique est fréquente (dépression en particulier). La physiopathologie de la fibromyalgie primitive est inconnue, mais les hypothèses les plus solides font intervenir un phénomène d'hyperalgésie centrale. La fibromyalgie est souvent associée au *syndrome de fatigue chronique* (**voir le chapitre « asthénie et fatigabilité »**). Il n'est pas question d'énumérer ici l'ensemble des innombrables SSF, dont certains se définissent moins par leurs symptômes (non spécifiques) que par une physiopathologie hautement hypothétique (par exemple, infection chronique à *Candida*). C'est dans ces situations qu'apparaît le plus clairement l'une des fonctions inconscientes de la somatisation : maintenir à distance la détresse psychologique, en la camouflant sous un label socialement plus acceptable, celui de la maladie physique.

V. FACTEURS PSYCHOLOGIQUES INFLUENÇANT UNE AFFECTION MÉDICALE

Ce court chapitre du DSM-IV (**tableau 4**) recouvre toute la médecine psychosomatique classique (Groddeck, Alexander et l'école de Chicago, Marty et l'école de Paris), qui recherchait dans le psychisme (ou plus précisément l'interaction entre psychisme et environnement) la cause de certaines maladies organiques. Il n'est bien sûr pas possible de traiter de toutes les situations possibles. On se contentera de citer certains des « faits psychosomatiques » les plus communément admis, sur la base de travaux de recherche concordants.

Le rôle du *stress* dans certaines maladies organiques est certain. Par exemple, le rôle d'événements traumatiques dans le déclenchement de maladies endocriniennes comme la maladie de Basedow ou le syndrome de Cushing est souvent mis en évidence. Le stress influe sur la réponse immunologique et peut modifier l'expression des maladies infectieuses ou inflammatoires.

La place de certains *facteurs de personnalité* favorisant les maladies organiques est encore discutée. Ainsi, les personnalités passives, soumises, conciliantes et réprimant l'agressivité (personnalité de type C) ne sont plus réellement considérées comme des facteurs de risque de cancer, et les études sont discordantes sur l'effet protecteur de certains modes de *coping* (faire face) dans le cancer (tempérament combatif ou déni seraient protecteurs au contraire des réactions de stoïcisme ou de désespoir). En revanche, le rôle favorisant ou aggravant de certains traits de personnalité et de comportement dans la maladie coronarienne est admis : moins que le classique « pattern comportemental » de type A (compétition, urgence, irritabilité, désirabilité sociale), c'est *l'hostilité* qui serait en cause, en conjonction, bien sûr, avec les facteurs de risque traditionnels de l'athérome.

La *dépression* (et même les affects dépressifs d'intensité insuffisante pour porter un diagnostic de dépression majeure) est un *facteur indépendant de mortalité* dans la population générale, et en particulier chez les personnes ayant une maladie cardiaque. Le niveau de symptomatologie dépressive dans les suites immédiates d'un infarctus s'est ainsi avéré être un des plus forts facteurs prédictifs de mortalité dans les années qui suivent.

Tableau 4. Facteurs psychologiques influençant une affection médicale (selon le DSM-IV).

A.	Une affection médicale générale est présente
B.	Des facteurs psychologiques influencent défavorablement l'affection médicale générale de l'une des façons suivantes :
1.	Ils ont influencé l'évolution de l'affection médicale comme en témoigne l'existence d'une étroite relation chronologique entre les facteurs psychologiques et l'apparition, l'exacerbation ou la guérison de l'affection médicale générale.
2.	Ils interfèrent avec le traitement de l'affection médicale générale.
3.	Ils constituent un risque supplémentaire pour la santé de l'individu.
4.	Les réponses physiologiques au stress provoquent ou aggravent l'affection médicale.
Les « facteurs psychologiques » en question doivent être spécifiés. Il peut s'agir :	
– d'un trouble mental (ex. dépression)	
– de symptômes psychologiques (ex. anxiété)	
– de traits de personnalité (ex. pattern A) ou style de *coping* (ex. déni)	
– de comportements inadaptés en matière de santé (ex. dcomportement sexuel à risque)	
– d'une réponse physiologique excessive au stress	

VI. PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE DES TROUBLES « PSYCHOSOMATIQUES »

Le niveau le plus élémentaire est de *reconnaître la plainte comme réelle.*

Il faut ensuite adopter une *démarche diagnostique classique*, en se souvenant que les symptômes médicalement inexpliqués durables et invalidants trouvent le plus souvent leur origine dans l'interaction de facteurs physiques et psychosociaux se potentialisant, plutôt que dans une cause unique organique ou psychologique.

Il est tout de même nécessaire de se poser les questions suivantes :

- Le symptôme peut-il être le signe d'une pathologie organique rare ou atypique ? La probabilité ne doit pas en être exagérée. Médecin et malade doivent tolérer un degré raisonnable d'incertitude, une fois les maladies les plus graves écartées.
- Le symptôme relève-t-il d'un trouble psychiatrique ? Cette étape correspond surtout au dépistage de la dépression et des principaux trou-

bles anxieux, plus accessoirement de la recherche d'un trouble somatoforme. Malheureusement, on a vu que la plupart des situations de somatisation pouvaient se ranger dans le cadre du « trouble somatoforme indifférencié », ce qui ne s'avère en pratique d'aucune aide pour la prise en charge du symptôme et le soulagement du malade.

- Peut-on porter le diagnostic d'un syndrome somatique fonctionnel ? On a dit plus haut que de tels diagnostics ne dispensaient pas d'explorer l'ensemble des facteurs prédisposants, précipitants et d'entretien propres à chaque malade.
- Le malade est-il accessible à la réassurance ? C'est la dimension hypocondriaque présente dans toutes les situations de symptômes fonctionnels qui doit être évaluée.
- Quelles sont les explications spontanées du patient pour son symptôme ? Quelles sont ses craintes ? Quelles expériences antérieures avec la médecine peuvent contribuer à une situation conflictuelle (maladies passées, expériences de proches, lectures médicales, avis discordants des praticiens consultés, etc.) ?
- Des événements de vie ont-ils été concomitants de l'installation du trouble ? Quel est le niveau de stress perçu ?
- Quels sont les facteurs physiologiques, comportementaux, psychologiques et sociaux de renforcement et de pérennisation des troubles ? Par exemple : mauvaise qualité du sommeil, repos prolongé entraînant un déconditionnement musculaire, démoralisation, bénéfices secondaires affectifs ou financiers, conflits avec l'employeur ou les organismes sociaux, etc.

C'est une approche personnalisée, dite « centrée sur le patient » plutôt que sur une hypothétique maladie (organique ou psychiatrique) sous-jacente, qui doit donc être adoptée. Elle peut représenter la première ébauche d'une psychothérapie, en particulier d'une thérapie de type comportementale-cognitive, dont les objectifs dans les situations de somatisation sont surtout de modifier des comportements (par exemple l'inactivité) et d'aider le patient à « réattribuer » ses sensations corporelles anormales à des phénomènes physiologiques (hyperventilation), bénins (tension et déconditionnement musculaires), ou psychologiques (anxiété). De tels traitements ont prouvé leur efficacité dans l'anxiété panique, l'hypocondrie et certains syndromes fonctionnels.

Un problème difficile est celui du recours au « psychiste » (psychiatre ou psychologue). On aura compris que les patients somatisants y sont le plus souvent hostiles. L'intervention du psychiatre peut être mal comprise par les patients qui s'estiment parfois « abandonnés » par leur médecin somaticien. Présenter l'intervention du psychiste comme un examen complémentaire parmi d'autres est voué à l'échec. Certaines modalités de collaboration comme les consultations conjointes sont particulièrement utiles, sous réserve d'une certaine communauté de concepts, et d'une certaine complicité entre somaticien et psychiste. Dans les cas les plus lourds et les plus complexes, les consultations multidisciplinaires organisées sur le modèle des centres d'évaluation et de traitement de la douleur permettent

une prise en charge médico-psychologique intégrée, au prix d'une lourde structure.

En pratique le recours au psychiatre nous semble indispensable :

- lorsque l'on soupçonne un trouble de personnalité ;
- lorsqu'une psychothérapie (de type psychodynamique, cognitive, ou autre) doit être mise en œuvre, en notant que les approches qui permettent de « garder le corps » dans la consultation sont souvent une bonne entrée en matière (relaxation, hypnose, thérapies comportementales).

Troisième partie.
Orientation diagnostique
Question 295

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Devant un amaigrissement, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

Symptôme rare, il concerne environ 3 % des patients hospitalisés en médecine interne et jusqu'à 13 % en gériatrie. Une grande variété de pathologies peuvent entraîner un amaigrissement : métaboliques, inflammatoires, tumorales et assez souvent psychiatriques. La crainte du médecin et du patient est de méconnaître une cause organique, en particulier un cancer éventuellement curable. Dans certains cas, l'interrogatoire et l'examen clinique permettront de guider la procédure diagnostique, mais certains amaigrissements restent isolés, justifiant des bilans invasifs et coûteux. La hiérarchisation du bilan doit tenir compte de la fréquence des pathologies en cause et de l'évolution. Malgré un bilan et un suivi, aucun diagnostic n'est trouvé dans environ 10 % des cas.

I. DÉFINITION

L'amaigrissement involontaire significatif est défini comme une perte de poids supérieure à 5 % du poids habituel en 6 mois. Quand cette perte de poids dépasse 10 %, on considère qu'il existe une malnutrition associée.

L'ANAES (2003) définit ainsi la dénutrition :

- ***Patient < 70 ans :***
  - perte de poids ≥ 10 % par rapport à une valeur antérieure ou ≥ 5 % en 1 mois ;
  - IMC (index de masse corporelle = poids en kg / (taille en m)^2) ≤ 17 kg/m^2.
- ***Patient ≥ 70 ans :***
  - perte de poids ≥ 10 % par rapport à une valeur antérieure ou ≥ 5 % en 1 mois ou ≥ 10 % en 6 mois ;
  - IMC ≤ 20 kg/m^2 ;
  - MNA-SF (*Mini Nutritional Assessment* sur 14 points)* ≤ 11.

* Voir annexe 1, p. 278.

II. ÉVALUATION CLINIQUE INITIALE

Elle est essentielle pour guider les explorations.

- **Le contexte clinique est utile** : âge, sexe, contexte psychologique. Les signes associés les plus fréquents sont l'asthénie et l'anorexie. Les symptômes dépressifs existent dans près d'un tiers des cas.

  Le problème se pose différemment selon l'âge. Il faut avoir une particulière attention pour le sujet âgé, chez qui, quelle qu'en soit la cause, une dénutrition est toujours préoccupante (augmentation de la mortalité).

  Les conduites à risque de SIDA et de Maladie Sexuellement Transmissible doivent être recherchées systématiquement chez l'adulte et l'adolescent ainsi que l'alcoolisme chronique.
- **Les signes digestifs,** diarrhée, constipation, douleurs abdominales, nausées peuvent orienter le diagnostic.
- **Le mode de début, brutal ou progressif, l'ancienneté et l'importance de l'amaigrissement** sont les éléments qui conditionnent la stratégie diagnostique.
- **L'analyse des prises médicamenteuses et l'enquête alimentaire** sont essentielles. Chez le sujet âgé, un régime sans sel ou sans sucre récemment institué peut être le seul responsable. Chez un patient plus jeune, la recherche de déviances alimentaires et d'un régime sans graisse (anorexiques) peut d'emblée orienter le diagnostic.
- **L'examen clinique** doit bien sur être complet et soigneux.

A. Au terme de ce premier contact

- Il existe un point d'appel ou un antécédent important (cancer) : le bilan sera d'emblée orienté.
- Le patient est réellement amaigri, son état est préoccupant avec altération de l'état général, il n'y a pas d'orientation diagnostique : le bilan s'impose rapidement en ambulatoire ou en hospitalisation programmée.
- Le patient est en bon état général, l'amaigrissement peu important ou incertain, un contexte psychologique est évident : une surveillance peut être tentée en première intention et le bilan, différé.

Les éléments cliniques qui peuvent faire suspecter un cancer sont essentiellement l'âge (après 50 ans), le sexe masculin, le tabagisme et l'alcoolisme, la présence d'un signe clinique d'appel. La présence de signes psychiatriques, à l'inverse est un élément contre le diagnostic de cancer. Toutefois il n'existe pas d'éléments validés pour fonder la poursuite des examens complémentaires sur ces seuls éléments, même si les études ont montré qu'ils étaient inutiles chez près de la moitié des patients.

III. QU'APPORTENT LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES ?

Si l'amaigrissement est objectif, même sans point d'appel précis, un premier bilan est habituellement prescrit à la recherche d'un point d'appel biologique.

Bilan biologique à visée diagnostique habituellement demandé

- *formule numération sanguine*
- *recherche d'un syndrome inflammatoire : VS, CRP*
- *glycémie, calcémie, ionogramme sanguin, créatinine*
- *bilan lipidique (cholestérol, triglycérides)*
- *bilan hépatique*
- *LDH*
- *hormones thyroïdiennes*
- *bandelette urinaire*
- *(sérologie HIV, surtout si conduite à risque)*

Bilan recommandé pour l'évaluation de la dénutrition, surtout en cas d'amaigrissement important ou chez le sujet âgé, à considérer en dehors d'un syndrome inflammatoire :
- albuminémie (dénutrition sévère si < 20 g/l avant 70 ans, < 25 g/l après 70 ans)
- préalbumine (dénutrition sévère si < 50 mg/l)

Les éléments biologiques pouvant orienter vers une pathologie organique, en particulier un cancer sont :
- la présence d'une anémie et/ou d'une hyperleucocytose ;
- l'élévation de la vitesse de sédimentation ;
- l'élévation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines ;
- l'élévation des LDH.

Une radiographie thoracique, une échographie abdominale sont également souvent réalisées s'il n'y a aucun signe d'orientation clinique ou biologique.

Dans la seule étude où elle a été évaluée, l'échographie abdominale permet fréquemment le diagnostic de cancer. Elle était cependant orientée par une anomalie du bilan hépatique ou de la formule numération sanguine.

Les autres examens :

- S'il existe le moindre signe d'orientation clinique ou biologique, les examens complémentaires seront dirigés et souvent positifs.
- Aucune étude ne permet d'établir un consensus dans la suite de la prise en charge d'un amaigrissement isolé. De nombreux examens peuvent être nécessaires pour établir un diagnostic : tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, endoscopie digestive haute et/ou basse, endoscopie bronchiques, biopsie osseuse, voire cœlioscopie.

En l'absence de point d'appel, c'est l'état du patient, parfois un signe lors de l'évolution qui amènent à réaliser ces examens.

IV. LES ÉTIOLOGIES

Le **tableau 1** montre que les étiologies sont très diverses.

Bien que les études soient peu homogènes, la fréquence des pathologies organiques dont les cancers, en particulier dans les études récentes, justifie leur recherche systématique. Chez les sujets âgés, les cancers seraient responsables de 1/5 à 1/3 des amaigrissements involontaires. Il semble cependant que dans la majorité des cas les signes d'appel en soient évidents lors de la première consultation.

A. Les causes psychiatriques d'amaigrissement

Il s'agit d'une cause fréquente, ce qui implique de les rechercher systématiquement à l'interrogatoire en tenant compte de l'âge, des antécédents et du contexte car elles ne sont pas toujours faciles à dépister.

1. SUJET JEUNE : TROUBLES DES CONDUITES ALIMENTAIRES, EN PARTICULIER L'ANOREXIE MENTALE

C'est une situation fréquente chez l'adolescente (0,5 à 1 %) ou la jeune femme :

- triade classique :
  - anorexie (ou vomissements, évidents ou cachés),
  - amaigrissement, souvent extrême,
  - aménorrhée depuis au moins trois cycles consécutifs (grossesse éliminée) ;
- critères diagnostiques de l'anorexie mentale (DSMIII) :
  - peur intense de devenir obèse qui ne diminue pas au fur et à mesure de l'amaigrissement,
  - perturbation de l'image du corps (se sent grosse),
  - perte de poids d'au moins 25% du poids habituel,
  - refus de maintenir son poids au dessus d'un poids normal (IMC),
  - absence de maladie physique identifiée qui pourrait expliquer la perte de poids.

Il faut insister sur le déni de la maigreur (consultation à la demande d'un tiers), sur les signes fréquents que sont l'existence d'un lanugo, d'une acrocyanose, d'une constipation et d'une frilosité extrêmes.

Les formes de la femme plus âgée (30 ans) et de l'homme sont parfois de diagnostic plus difficile : il existe toujours une perturbation de l'image du corps, une peur phobique de devenir obèse et l'investigation du comportement alimentaire doit faire évoquer ce diagnostic.

2. À TOUS LES ÂGES, MAIS SURTOUT CHEZ LE SUJET ÂGÉ : LA DÉPRESSION

Il faut se méfier des situations de dépression masquée où les phénomènes somatiques dominent, cachant l'arrière fond dépressif. L'anorexie peut prendre l'allure d'une anorexie mentale, avec amaigrissement massif.

Les critères suivants (DSM IV), au moins 5 symptômes parmi les 9 suivants, depuis au moins 2 semaines, caractérisent la dépression :

- humeur dépressive ;
- diminution de l'intérêt et du plaisir ;
- perte d'appétit et de poids d'au moins 5 % par mois ;
- insomnie ou hypersomnie (le plus souvent difficulté d'endormissement et réveil précoce) ;
- agitation ou ralentissement psychomoteur ;
- fatigue et perte d'énergie ;
- sentiment de culpabilité ou manque de valorisation de soi ;
- trouble de concentration.

Dans la dépression masquée, l'anxiété peut se manifester par une hypersensibilité aux stimulations, une hyperexcitabilité, et par tous les signes somatiques d'angoisse tels que palpitations, douleurs thoraciques, sensations d'étouffement et malaise général. Les somatisations multiples peuvent occulter le syndrome dépressif et rendre le diagnostic difficile.

Chez le sujet âgé, la séméiologie de la dépression s'exprime avec retard ; les signes fondamentaux sont la douleur morale et le ralentissement idéomoteur. Il est souvent difficile de faire la part d'un syndrome démentiel débutant, d'autant que la dépression est très fréquente dans la démence au début.

3. LES MALADIES PSYCHIATRIQUES

Mélancolie, démences, états maniaques, délires peuvent également s'associer à un amaigrissement important.

B. Amaigrissement des endocrinopathies et des troubles métaboliques

- ***L'hyperthyroïdie*** est le plus souvent de diagnostic facile. Cependant certains cas sont plus trompeurs, ce qui justifie la ***réalisation systématique des dosages hormonaux :***
  - dans l'hyperthyroïdie par surcharge iodée, en particulier sous cordarone, l'amaigrissement peut être important et isolé, notamment sans signes cardio-vasculaires ;
  - l'hyperthyroïdie prolongée des nodules toxiques peut être longtemps discrète, se traduisant par quelques palpitations et un amaigrissement progressif ;
  - le plus grand piège est la forme pseudo néoplasique de l'hyperthyroïdie du sujet âgé qui s'accompagne d'une anorexie paradoxale.
- ***Dans la maladie diabétique*** un amaigrissement est le fait :
  - dans le type 1, d'une décompensation, parfois lors du diagnostic chez l'adulte jeune, mais il est rare que le syndrome polyuro-polydypsique soit occulté ;
  - dans le type 2, d'une infection, d'une décompensation, d'une atteinte du système nerveux autonome avec gastroparésie.

- ***Les autres endocrinopathies*** sont plus rarement génératrices d'amaigrissement : ***l'insuffisance surrénalienne*** est cependant souvent de diagnostic tardif, en décompensation subaiguë après un amaigrissement souvent considérable ; de même ***l'hyperparathyroïdie*** peut entraîner un amaigrissement massif accompagné de troubles digestifs trompeurs, quand l'hypercalcémie est importante.

C. Amaigrissement des maladies infectieuses

Toutes les maladies infectieuses, bactériennes, virales, parasitaires et mycosiques sont susceptibles d'entraîner un amaigrissement, surtout si elles sont graves et prolongées. Cependant, la fièvre est rarement absente.

Un amaigrissement important peut être le signe cardinal de deux affections à rechercher systématiquement : la ***tuberculose et l'infection par le VIH.***

La maladie de Whipple, (infection chronique bactérienne à Tropheryma Whipplei), maladie rare peut se manifester par un amaigrissement apparemment isolé.

D. Amaigrissement des maladies du tube digestif non malignes

Il faut y penser même si les troubles digestifs sont modestes ou absents et un amaigrissement important en l'absence de diagnostic évident doit faire réaliser systématiquement les examens de dépistage d'une malabsorption :

- Hémogramme
- Cholestérolémie
- Taux de prothrombine
- Électrophorèse des protéines, dosage de la préalbumine
- Dosage de la vitamine B12, de l'acide folique, de la ferritine
- Dosage de la calcémie et de la vitamine D
- Éventuellement test au D-xylose

Les causes sont nombreuses et nécessitent souvent des explorations morphologiques à confier au spécialiste. Cependant, il faut évoquer des ***affections fréquentes*** :

- les parasitoses : Ténia, Giardiase... et réaliser plusieurs examens parasitologiques des selles, voire un traitement d'épreuve ;
- la maladie cœliaque, chez l'adulte jeune, mais aussi plus tard dans la vie. Actuellement le dosage des anticorps (anti-gliadine, anti-endomysium, anti-transglutaminases) en raison de leur haute spécificité et de leur sensibilité élevée peuvent permettre de sélectionner les malades à explorer ;
- les maladies digestives du sujet âgé qui ***sont souvent peu symptomatiques*** : l'ulcère, la pancréatite, les pathologies ischémiques du grêle ou du colon doivent être systématiquement évoquées à cet âge devant un amaigrissement, justifiant pour certains la réalisation systématique d'une fibroscopie gastrique.

Bien plus rarement, une amylose AA ou AL, un déficit immunitaire primitif pourront être mis en évidence ou une vascularite digestive.

Les maladies hépatiques sont également fréquentes : hépatites chroniques, hépatopathies alcooliques, où le mécanisme de l'amaigrissement est mixte associant le plus souvent malnutrition et insuffisance hépatique.

E. Les cancers

Ils constituent une obsession pour le médecin lorsque la perte de poids est isolée et importante et qu'aucune cause n'est décelée malgré le bilan clinique et biologique. L'amaigrissement est plus souvent le fait de cancers évolués avec métastases disséminées, ou entraînant parfois une sténose digestive.

Les lymphopathies et les cancers digestifs sont les plus représentés, en particulier dans les amaigrissements isolés et surtout chez le sujet âgé. Il faut insister sur le caractère asymptomatique des cancers digestifs (gastrique notamment) des sujets âgés.

Une approche clinique incluant les tests biologiques de routine et une échographie abdominale semble appropriée en première intention permettant de réaliser la majorité des diagnostics. Toutefois, la détection des cancers chez ces patients semble être associée à un mauvais pronostic.

F. Autres causes d'amaigrissement

1. LES MALADIES NEUROLOGIQUES GRAVES

- Une sclérose latérale amyotrophique peut être révélée par un amaigrissement. En principe, les troubles de la déglutition sont évocateurs ; il faut savoir les rechercher.
- La maladie de Parkinson évoluée, les AVC multiples sont également susceptibles d'entraîner des maigreurs importantes.
- Les démences à un stade évolué où le mécanisme est multiple et une affection sous-jacente toujours possible.

2. LES GRANDES DÉFAILLANCES DE L'ORGANISME

Insuffisance rénale terminale, insuffisance cardiaque irréductible, insuffisance respiratoire chronique, syndromes inflammatoires prolongés (quelle qu'en soit la cause).

3. LES SYNDROMES INFLAMMATOIRES

Notamment ceux observés au cours des vascularites systémiques (surtout maladie de Horton et vascularites nécrosantes) ; l'amaigrissement peut être au premier plan de la maladie. Son intensité est alors un facteur pronostique.

4. MÉDICAMENTS

Certains médicaments peuvent être responsables d'amaigrissements importants : interférons, méthotrexate, surdosage digitalique, etc.

5. RÉGIME

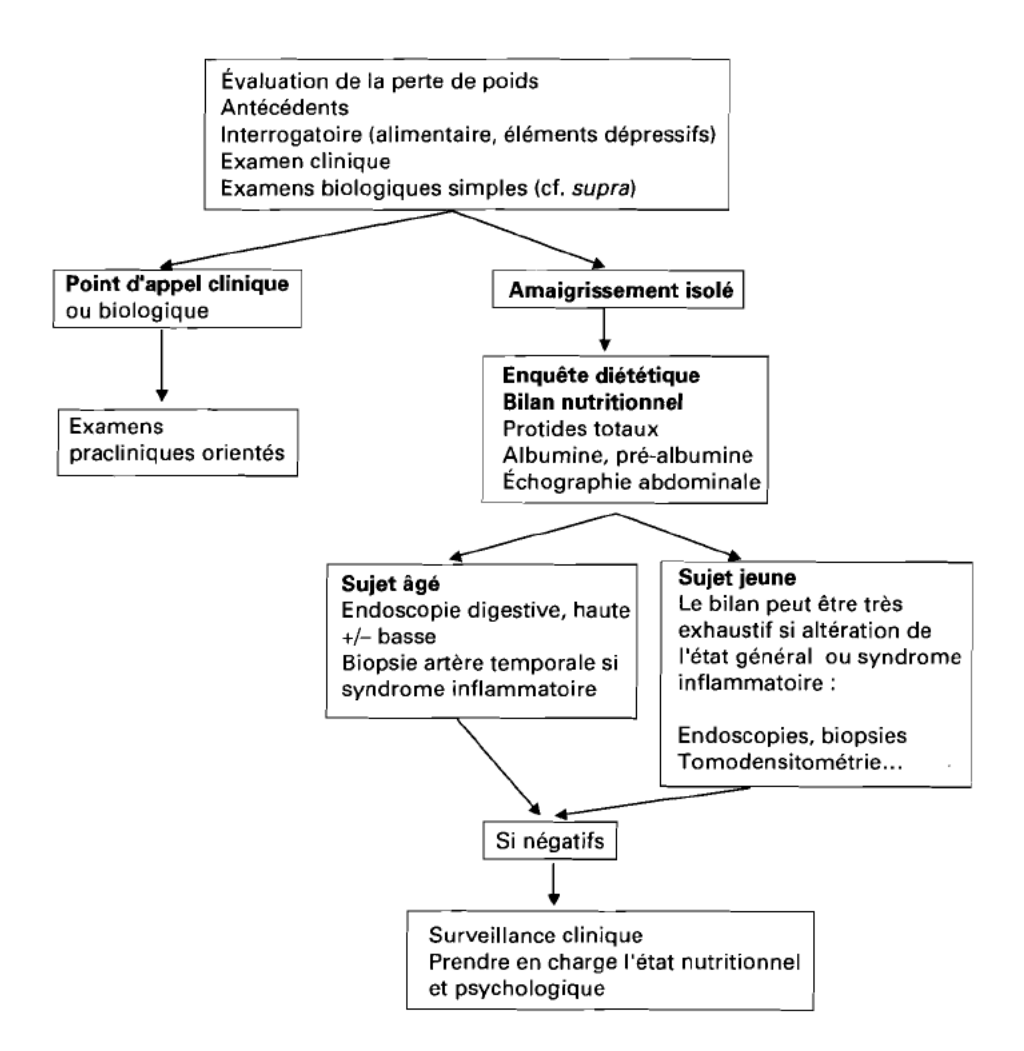
Un régime sans sel ou sans sucre, trop scrupuleusement appliqué, peut entraîner une anorexie et une perte de poids importante.

V. LA PRISE EN CHARGE

A. La prise en charge diagnostique

Elle est essentielle, mais ne doit pas retarder la prise en charge nutritionnelle, puisque le pronostic est aggravé par la dénutrition, en particulier chez le sujet âgé et chez le cancéreux.

Aucune prise en charge n'est parfaitement consensuelle, étant donné la diversité des causes retrouvées et l'absence de données convergentes sur la prévalence des différentes étiologies. Par contre, il est établi que la recherche soigneuse d'un élément clinique ou biologique simple, au cours de l'examen initial ou du suivi est d'une grande rentabilité diagnostique. La rentabilité de l'échographie abdominale, réalisée systématiquement lors d'un amaigrissement isolé, est également validée (tableau).



B. La prise en charge nutrition

Elle doit être concomitante de la recherche de la cause car de nombreux patients amaigris sont dénutris, en particulier le sujet âgé, et le pronostic peut être sombre malgré un diagnostic potentiellement curable.

- ***Anorexie mentale : la prise en charge psychiatrique*** est capitale, souvent difficile à faire accepter à la patiente et à sa famille. Il ne faut pas négliger l'ostéopénie induite par la carence œstrogénique souvent prolongée qu'il faut substituer.
- **Chez le sujet âgé** :
  - traiter l'élément dépressif ;
  - prendre en charge les problèmes de mastication (alimentation mixée, appareillage dentaire) et les problèmes sociaux (livraison des repas à domicile...) ;
  - favoriser l'alimentation entérale autant que possible : aliments riches en énergie, suppléments vitaminiques et minéraux (vitamines B, C, B12, folates, Zn.), substituts de repas.

Tableau. Causes d'amaigrissement dans trois études de la littérature.

	(1995) 105 cas	(2003) 276 cas	(2002) 78 cas
Causes psychiatriques	**60 %**	**23 %**	**33 %**
Dépression		19 %	22 %
Autres		12 %	12 %
Causes organiques	**30 %**	**66 %**	**55 %**
Causes digestives	*6 %*	*10 %*	*6 %*
MICI	1 %	1 %	3 %
Gastrite ou ulcère	1 %	6 %	1 %
Hépatite chronique	3 %	1 %	1 %
Malabsorption	1 %	1 %	1 %
Pancréatite chronique		1 %	
Causes métaboliques	*6 %*	*8 %*	*10 %*
Dysthyroïdie	4 %	7 %	4 %
Diabète			2 %
Alcoolisme	2 %		4 %
T. endocr, hyperparathyroidie		1 %	
Infections		*5 %*	*5 %*
Urinaire			1,2 %
Poumon			2,5 %
Infection VIH			1,2 %
Cancers	**1 %**	**38 %**	**24 %**
Lymphomes		5 %	6 %
Rein			3 %
Estomac, œsophage		7 %	3 %
Colon		3 %	3 %
Utérus, génito-urinaire		5 %	3 %
Poumon		0,3 %	1,2 %
Pancréas, hépatobiliaire	1 %	11 %	1,2 %
Prostate			1,2 %
Liposarcome			1,2 %
Larynx			1,2 %
Primitif inconnu		7 %	
Divers	**17 %**	**5 %**	**9 %**
Maladie de Horton	4 %	1 %	3 %
Lupus systémique, autres collagénoses	2 %	4 %	1,2 %
Emphysème			1,2 %
Causes cardio-vasculaires	2 %		1,2 %
SLA	6 %		1,2 %
Autres	3 %		
Pas de cause retrouvée	**11 %**	**5 %** après suivi de 3 mois	**11 %**

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale

SLA : Schlérose Latérale Amyotrophique

ANNEXE 1 : *MINI NUTRITIONAL ASSESMENT SHORT -FORM (MNA-SF)* : D'APRÈS NESTLÉ NUTRITION SERVICE

Nom________________Prénom______________

Sexe______________Date______

Âge : /__/__/ Poids : /__/__/ kg

Taille : /__/__/__/ cm Hauteur du genou : /__/__/ cm

Dépistage

A. Le patient présente t-il une perte d'appétit ? A t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition
0 : anorexie sévère
1 : anorexie modérée
2 : pas d'anorexie

B. Perte récente de poids (< 3 mois)
0 : perte > 3 kg
1 : perte de poids entre 1 et 3 kg
2 : pas de perte de poids

C. Motricité
0 : du lit au fauteuil
1 : autonome à l'intérieur
2 : sort du domicile

D. Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois ?
0 : oui 2 : non

E. Problèmes neuropsychologiques
0 : démence ou dépression sévère
1 : démence ou dépression modérée
2 : pas de problème psychologique

F. Index de masse corporelle (IMC) = poids/(taille)^2 en kg/m^2
0 : IMC < 19
1 : 19 ≤ IMC < 21
2 : 21 ≤ IMC < 23
3 : IMC ≥ 23

Score de dépistage (sous-total maximum = 14 points)
12 points ou plus = normal
11 points ou moins = possibilité de malnutrition

CHAPITRE 24 ➤ ANÉMIE

Troisième partie.
Orientation diagnostique
Question 297

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Devant une anémie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

I. DÉFINITION

L'anémie est définie par une concentration sérique d'hémoglobine (Hb) :

- < 13 g/dl chez l'homme ;
- < 12 g/dl chez la femme (< 11 g/dl lors de la grossesse) ;
- < 14 g/dl chez le nouveau-né.

Elle résulte d'un déficit en globules rouges (GR) suite à :

- une hémorragie ;
- une destruction accélérée (hyperhémolyse) ;
- un défaut de production (anomalies de l'érythropoïèse).

Il convient d'éliminer les « **fausses** » **anémies** en cas de grossesse, de volumineuse splénomégalie, de remplissage massif, en présence d'une immunoglobuline monoclonale (IgM : hémodilution ; IgG : formation de rouleaux). À l'inverse, une hémoconcentration peut masquer une anémie.

II. SYMPTOMATOLOGIE

Elle dépend de la sévérité (profondeur) et/ou de la vitesse d'installation (aiguë) de l'anémie et de son étiologie. Elle comporte :

- le syndrome anémique avec : asthénie, pâleur cutanéo-muqueuse, tachycardie, palpitations. À un stade plus avancé, on peut observer : souffle systolique (fonctionnel), élargissement de la différentielle tensionnelle, œdèmes des membres inférieurs, symptomatologie angineuse, décompensation cardiaque, signes neurologiques (céphalées, vertiges, acouphènes…) ;
- des signes d'accompagnement, variables et inconstants, en fonction du type d'anémie et de son étiologie : ictère si hémolyse, troubles des phanères si carence en fer, signes neurologiques si carence en vitamine B12…

III. ÉLÉMENTS D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

Outre le contexte anamnestique et clinique, il convient de demander en première intention la **numération et la formule sanguine** (NFS) et de demander le **comptage des réticulocytes**.

Les principaux éléments suivants vont permettre l'orientation diagnostique :

- le **volume globulaire moyen** (VGM), normalement compris entre 80 et 100 fl ;
- le **nombre de réticulocytes**, habituellement < 120 x 10^6/l.

Parmi les autres constantes utilisées, la concentration corpusculaire moyenne en Hb (CCMH), normalement ≥ 32 % donne une information qui se recoupe avec celle donnée par le VGM.

Le frottis sanguin peut apporter des éléments pour le diagnostic, en particulier en montrant : des hématies en faucille dans les drépanocytoses, des schizocytes dans les hémolyses mécaniques, des corps de Jolly dans les splénectomies et les dysérythropoïèses, des corps de Heinz dans les enzymopathies et les hémoglobinopathies.

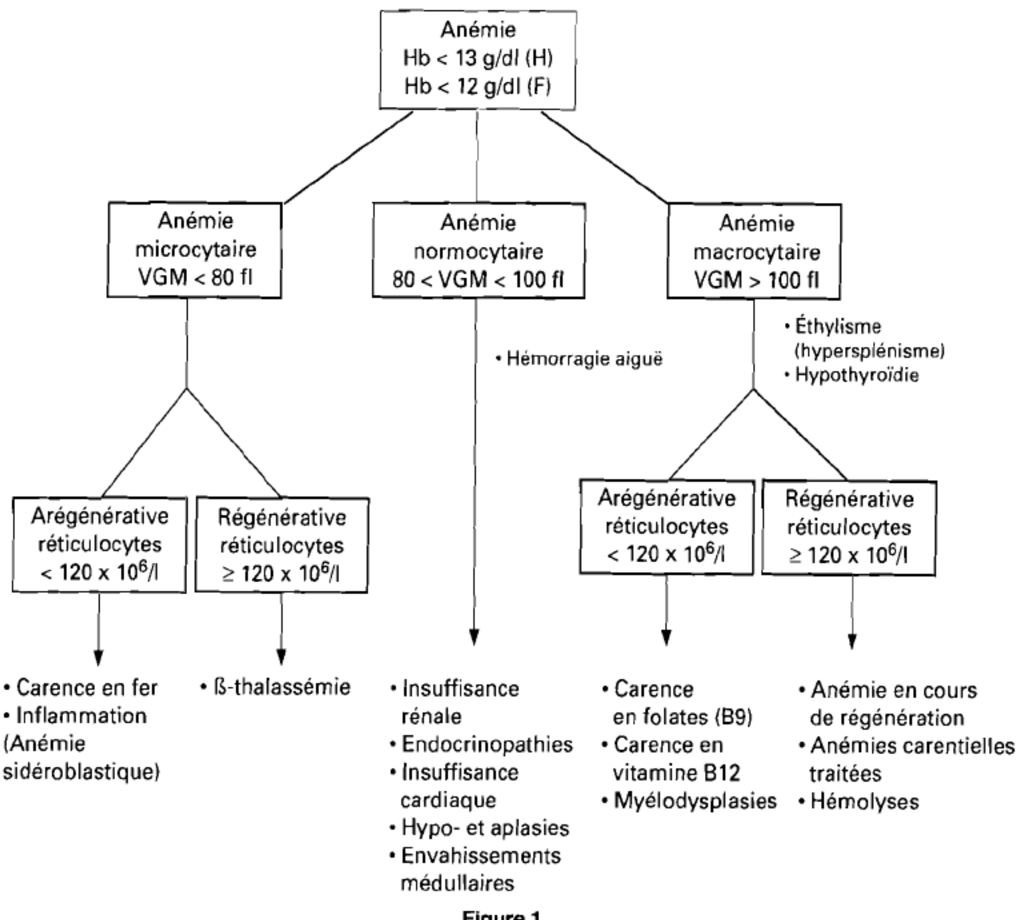


Figure 1.

IV. ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE ANÉMIE

Toute anémie, même discrète, doit être explorée. L'examen biologique de base est l'hémogramme complet avec la NFS et le comptage des réticulocytes.

Cet examen permet de différencier les anémies : **micro-, macro- et normocytaires ± régénératives** et oriente la démarche diagnostique (**figure 1**).

V. DIAGNOSTIC À ÉVOQUER DEVANT UNE ANÉMIE MICROCYTAIRE (VGM < 80 FL)

• S'il existe une **régénération médullaire (réticulocytes ≥ 120 x 10^6/l)**, il convient de rechercher prioritairement une **β-thalassémie**, en particulier chez des sujets issus du bassin méditerranéen. Dans ce cas, l'électrophorèse de l'Hb montre une HbA2 augmentée ≥ 3,5 % (en l'absence de carence martiale associée).

• S'il n'existe **pas de régénération médullaire** (réticulocytes < 120 x 10^6/l), il convient de rechercher une **carence en fer** et une **inflammation chronique**. Dans ce cas, les examens à réaliser comportent avant tout la ferritine, et éventuellement : le fer sérique, la sidérophiline (= transferrine) et sa saturation, le récepteur soluble à la transferrine et les marqueurs de l'inflammation (**tableau 1**).

La conduite à tenir devant une carence en fer est développée dans la question 222, mais il faut rechercher de principe des arguments pour un saignement digestif occulte ou des pertes gynécologiques (**tableau 2**).

En cas d'inflammation chronique, il existe sur l'hémogramme une leuco-neutrophilie associée et surtout, dans les deux cas y compris en présence d'une carence martiale, une thrombocytose associée. Parmi les causes d'inflammation chronique, il convient de rechercher surtout dans les pays industrialisés : hémopathies, cancers, connectivites, vasculites, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)... foyers infectieux chroniques (BK, ostéomyélites, endocardites...).

Tableau 1

	CRP	Fer sérique	Sidérophiline	% saturation sidérophiline	Ferritine	Récepteur soluble à la sidérophiline
Anémie ferriprive	N	↓	↓	↓ ou ↓↓	↓	↑
Anémie inflammatoire	↑ ou ↑↑	N ou ↓	N ou ↓	N (ou ↓)	↑ ou ↑↑	N
Anémie mixte	↑ ou ↑↑	N ou ↓	↓	↓	↑	↑

Tableau 2

• Pertes digestives +++ • Pertes gynécologiques +++ • Pertes urinaires + • Causes rares : – maladie cœliaque – pica, carences d'apport, consommation excessive de thé – ankylostome – Rendu-Osler (télangiectasies hémorragiques héréditaires), dons de sang répétés

La prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires favorise la révélation de l'anémie ferrique par pertes digestives, gynécologiques ou autres.

VI. DIAGNOSTIC À ÉVOQUER DEVANT UNE ANÉMIE MACROCYTAIRE (VGM > 100 FL)

Il convient d'éliminer en premier lieu :

- un **éthylisme chronique** (hypersplénisme) (contexte + γGT) ;
- une **hypothyroïdie** (TSH) ;
- *une anémie en cours* de régénération (contexte), dont les anémies carentielles traitées (contexte).

S'il existe une **régénération médullaire (réticulocytes ≥ 120 x 10^6/l)**, il convient de rechercher prioritairement une **hémolyse** voire une **anémie carentielle traitée.**

S'il n'existe **pas de régénération médullaire** (réticulocytes < 120 x 10^6/l), il convient de rechercher une **carence vitaminique**, en **folates** (vitamine B9) et/ou en **vitamine B12**, et une **myélodysplasie**.

Les examens de base comprennent donc : dosage sérique des folates sanguins (voire intra-GR) et de la vitamine B12 et réalisation d'un myélogramme (avec coloration de Perls), voire d'une biopsie ostéo-médullaire (BOM). En présence d'une régénération médullaire, il faut doser l'haptoglobine.

A. Carences en folates

- Est fréquente chez **l'éthylique**, le **vieillard dénutri** et la **femme enceinte** (apports systématiques en cours de grossesse).
- Se rencontre lors de la prise de **médicaments** : antiépileptiques, méthotrexate (apport systématique), salazopyrine, sulfaméthoxazole...

B. Carences en vitamine B12

L'atteinte peut concerner l'ensemble des lignées avec une leucopénie, une hypersegmentation des neutrophiles et une thrombopénie. Il existe un « avortement intramédullaire » avec élévation de la bilirubine et des LDH et effondrement de l'haptoglobine (piège diagnostique). Sur le plan clinique, il existe fré-

quemment des manifestations neuropsychiatriques, dont la classique sclérose médullaire combinée et la glossite de Hunter.

Parmi les principales étiologies de cette carence en vitamine B12, il faut rechercher :

- la **maladie de Biermer** : caractérisée par la présence dans le sérum d'anticorps anti-facteur intrinsèque (sensibilité : 50 %, spécificité : > 98 %) et anti-cellules pariétales gastriques, un test de Schilling perturbé (corrigé par l'adjonction de facteur intrinsèque), la présence d'une gastrite atrophique auto-immune et un risque de cancer gastrique (nécessité d'une gastroscopie tous les 1 à 3 ans). Le traitement repose sur la vitamine B12, par voie parentérale (IM), à raison de 1 000 µg/mois, à vie ;
- les carences d'apport en vitamine B12 (rares car réserves en B12 > 5 ans) ;
- les **malabsorptions** dans le cadre de résection iléale, de maladie cœliaque ou de Crohn... ;
- le **syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses** dans le cadre des gastrectomies, des atrophies gastriques... ;
- la maladie d'Imerslund (défaut de cubiline = récepteur du complexe facteur intrinsèque- vitamine B12), le botriocéphale, le syndrome des anses borgnes (rares).

C. Myélodysplasies

Elles touchent surtout les **sujets âgés**. Elles nécessitent des examens plus sophistiqués : **biopsie ostéo-médullaire**, caryotype médullaire...

Elles sont classées en : anémies réfractaires (AR) simples, anémies sidéroblastiques, AR avec excès de blastes et AR en voie de transformation (et en leucémies myélo-monocytaires chroniques).

L'évolution de ces anémies peut se faire vers une anémie chronique ou une pancytopénie et vers une hémopathie de type leucose aiguë (surtout pour AR avec excès de blastes ou en voie de transformation).

Dans le cadre des anémies sidéroblastiques (en « couronne »), il faut toujours penser à rechercher une **carence en vitamine B6** (prise isoniazide) et un **saturnisme**. D'autre part, un certain nombre de chimiothérapies s'accompagnent au long cours de l'apparition d'une myélodysplasie (cyclophosphamide...).

D. Anémies hémolytiques

1. D'ORIGINE EXTRA-CORPUSCULAIRE

■ Hypersplénisme

Il existe en général une splénomégalie, une thrombopénie et une leucopénie associées. Ce type d'anémie est à tendance macrocytaire en raison d'une destruction splénique (durée de vie des ^{51Cr}GR diminuée).

■ Anémies hémolytiques auto-immunes

Dans leur forme grave, les anémies hémolytiques auto-immunes se manifestent par des crises hémolytiques aiguës avec ictère et splénomégalie. À la biologie, il existe une **haptoglobine effondrée**, un **test de Coombs** positif ou la présence **d'agglutinines froides**.

On distingue les anémies hémolytiques à :

- **auto-anticorps** « chauds » de type IgG (dirigés contre le système rhésus). Elles concernent surtout les femmes jeunes (< 50 ans). Elles font rechercher de principe un lupus (LEAD), un lymphome malin non-Hodgkinien, une leucémie lymphoïde chronique (LLC), voire la prise de médicaments type alpha-méthyldopa ou une tumeur de l'ovaire ;
- **auto-anticorps « froids » de type IgM** (dirigés contre le système Ii). L'agglutination se fait à basse température (< 30°). Ici, il faut prioritairement rechercher un syndrome lymphoprolifératif (Waldenström), une **mononucléose infectieuse** ou une infection à **mycoplasme** voire une hémoglobinurie *a frigore* (rechercher une **infection syphilitique**).

■ Anémies hémolytiques par immunisation ou allo-anticorps

Complications de **transfusions** ou suite à une **grossesse** (rares).

■ Anémies hémolytiques d'origine infectieuse ou toxique

Ces anémies s'expliquent par l'action d'une toxine sur les GR (par exemple, en cas de *Clostridium perfringens*, streptocoque hémolytique...) ou par une action lytique directe du germe (exemple : **paludisme**, babésiose...).

■ Anémies hémolytiques « traumatiques »

Elles sont observées dans des valvulopathies (rétrécissement aortique serré) ou en présence de **valve mécanique** (également lors des CEC), et dans le cadre d'une **microangiopathie thrombotique** : syndrome de Moschowitz, syndrome hémolytique et urémique (SHU). Elles sont caractérisées par la présence de **schizocytes**.

■ Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)
ou maladie de Marchiafava-Michelli

Il s'agit d'une anémie hémolytique associée à une sensibilité « anormale » au complément. Le diagnostic repose sur la diminution ou l'absence de CD55-CD59 sur toutes les cellules sanguines (anciennement sur le test d'Ham-Dacie).

2. D'ORIGINE CORPUSCULAIRE

■ Anomalies de la membrane globulaire

Le prototype est la sphérocytose ou **maladie de Minkowski-Chauffard** : anémie de transmission autosomale dominante, de pénétrance variable, caractérisée par une microsphérocytose et une fragilité osmotique. Le traitement repose sur la splénectomie (après vaccination).

■ Anomalies du métabolisme globulaire

Le diagnostic repose dans ce cas-là sur les dosages enzymatiques. On distingue les déficits en pyruvate-kinase (PK) et en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) avec hypersensibilité aux médicaments (***favisme***).

■ Hémoglobinopathies

Le principal examen pour le diagnostic est l'électrophorèse de l'hémoglobine. Normalement, chez l'adulte, il existe : HbA, HbF (< 2 %) et HbA2 (< 2,5 %).

Dans ce groupe de maladies, on trouve :

- la **drépanocytose** : mise en évidence par un test de falciformation et par la présence d'HbS ;
- l'hémoglobinose C, SC ou E ;
- les **thalassémies** où il existe un déséquilibre de la synthèse de l'hémoglobine en fonction de la production d'une ou de plusieurs chaînes de globine.

VII. ANÉMIES NORMOCYTAIRES (80 < VGM > 100 FL)

Il convient d'éliminer prioritairement en fonction du contexte, une hémorragie aiguë. Sinon, ce type d'anémie est rencontré essentiellement en cas :

- **d'insuffisance rénale** (baisse de l'érythropoïétine si la clairance de la créatinine < 45 ml/min) ;
- **d'insuffisance endocrinienne** à type d'hypothyroïdie, d'insuffisance antéhypophysaire, de maladie d'Addison... ;
- **d'insuffisance cardiaque évoluée** ;
- de déplétion protéique (dénutrition sévère) ;
- et de rares tuberculoses médullaires ou leishmanioses.

En dehors de ce contexte, il convient de rechercher par BOM une dysérythropoïèse avec une hypo- ou une aplasie médullaire (moelle « pauvre ou désertique ») ou un envahissement médullaire.

A. Hypoplasie sévère ou aplasie médullaire

Plusieurs types d'anémie peuvent être rencontrés :

- aplasies familiales type Fanconi ou acquises : **médicaments** (éthambutol), toxiques (**benzène, alcool**), virus (hépatites)... ou idiopathiques ;
- érythroblastopénies familiales ou acquises par infections virales (**parvovirus B19**...) ou immunitaires avec la recherche en priorité d'un thymome ;
- **hémoglobinurie paroxystique nocturne**, **myélodysplasies**, début de leucémies aiguës, **myélofibroses**.

B. Envahissement médullaire

L'anémie résultant d'un envahissement médullaire, toutes les lignées sanguines peuvent être atteintes. En outre, on constate sur l'hémogramme la présence d'une anisocytose, d'une poïkilocytose, d'érythroblastes et de cellules myéloïdes ± immatures.

Les étiologies sont nombreuses :

- **cancers** solides ;
- **leucoses**, lymphomes malins non hodgkiniens... ;
- thésaurismoses (**maladie de Gaucher**...) ou fibroses médullaires.

Deuxième partie.
Maladies et grands syndromes
Question 222

OBJECTIFS pédagogiques

- Diagnostiquer une anémie par carence martiale.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

Le fer est quantitativement le métal le plus important dans l'organisme. Il intervient dans de nombreuses réactions chimiques (notamment d'oxydo-réduction) et il a la capacité de lier l'oxygène lorsqu'il est couplé à une porphyrine et une protéine. Ce rôle biologique fondamental explique que le métabolisme du fer soit précisément régulé.

L'anémie ferriprive n'est que le symptôme d'un processus pathologique qui est la carence en fer. La carence martiale résulte d'un déséquilibre entre apports et pertes. Dans les pays occidentaux, la carence d'apport est rare et ne concerne que certains groupes à risques. L'étiologie principale des carences est le saignement chronique, en particulier digestif, qui justifie systématiquement une démarche diagnostique étiologique. La carence d'apport est en revanche un véritable problème de santé publique dans les pays en voie de développement.

I. MÉTABOLISME DU FER

A. Absorption et métabolisme du fer

Le fer alimentaire existe sous deux formes : une forme héminique (hémoglobine, myoglobine) dont la source principale est la viande, une forme non héminique contenue notamment dans les œufs et les végétaux.

La plupart du fer alimentaire est sous forme de sel ferrique (Fe^{3+}) maintenu sous forme soluble grâce à l'acidité gastrique. Le fer est absorbé au niveau du duodénum et de la partie haute du jéjunum. L'absorption est médiocre (10 % de la quantité totale ingérée) mais avec de nombreux facteurs de variation (voir paragraphe C). Toutes les étapes de l'absorption intestinale du fer ne sont pas encore parfaitement connues. L'entérocyte est le lieu majeur de régulation de cette absorption : le fer est fixé à la surface de la bordure en brosse par des récepteurs spécifiques, puis transporté vers le plasma par une protéine spécifique dont la synthèse est régulée par le statut martial. Dans le sang, le fer est transporté par la transferrine (= sidérophiline), glycoprotéine de synthèse hépatique. La captation tissulaire du fer se fait par l'intermédiaire de cette protéine. La

ferritine est une protéine de stockage également synthétisée par le foie, pouvant contenir jusqu'à 4 500 atomes de fer par molécule (contre 2 pour la transferrine).

B. Apports moyens. Apports recommandés

Les apports moyens dans un régime occidental sont de l'ordre de 10 à 20 mg/j, en se rappelant qu'environ 10 % seulement de ce fer est absorbé.

Les besoins théoriques d'un adulte masculin sont de 1 mg/j. Ces besoins augmentent : chez la femme en période d'activité génitale en raison des pertes menstruelles (x 1,5-2), chez l'adolescent (x 2), et chez la femme enceinte (x 2).

C. Sources de fer. Facteurs de variation de l'absorption

La connaissance du contenu en fer des aliments n'a pas d'intérêt en soi car c'est l'absorption qui est l'élément déterminant.

1. LE FER D'ORIGINE HÉMINIQUE

Représente 50 % du fer contenu dans la viande. Dans un régime « occidental » la viande permet d'apporter 0,2 à 0,5 mg/j de fer absorbé. Cette absorption est peu influencée par le statut martial. De plus, la viande (également la volaille et le poisson) augmente l'absorption du fer (héminique ou non) contenu dans la ration alimentaire.

2. LE FER D'ORIGINE NON HÉMINIQUE

C'est la principale source de variation des apports. Son absorption peut varier de 0 à 40 %, dépendant essentiellement du statut martial et de la composition des repas. Dans les pays en voie de développement, il constitue 90 % des apports.

3. FACTEURS AUGMENTANT L'ABSORPTION DU FER

- Viande, volaille, poisson.
- Acide ascorbique.
- Certains aliments fermentés : ex : choucroute.

4. FACTEURS DIMINUANT L'ABSORPTION

- Phytates : présents en grande quantité dans toutes les « graines » : céréales, riz, noix, haricots, pois... Le mode de préparation et de fermentation (pain) est déterminant par le contenu en phytates. Dans certains pays en voie de développement, les modifications de la préparation traditionnelle des aliments permettent d'augmenter l'absorption du fer sans modification de la nature des aliments. L'effet des phytates est antagonisé par l'acide ascorbique.
- Composés phénoliques : présents dans le thé, le chocolat, le café, le vin rouge et dans certains légumes (épinards), ce sont de puissants inhibiteurs de l'absorption du fer.

II. DIAGNOSTIC D'UNE ANÉMIE FERRIPRIVE

A. Diagnostic clinique

Les symptômes principaux sont liés à l'anémie et n'ont rien de spécifique (question 297). D'autres signes liés à la carence martiale (souvent ancienne et sévère) peuvent être observés : atrophie muqueuse notamment au niveau de l'œsophage (syndrome de Plummer-Vinson avec dysphagie), perlèche, troubles des phanères (koïlonychie).

B. Diagnostic biologique

Le diagnostic d'anémie ferriprive est évoqué devant une anémie microcytaire, en se rappelant que l'anémie apparaît tardivement au cours de la carence (**tableau 1**). La diminution de la ferritine (reflet des stocks tissulaires) suffit habituellement pour affirmer la carence martiale. La ferritine est cependant augmentée dans de très nombreuses situations (inflammation, hémolyse, rhabdomyolyse, hyperthyroïdie, alcoolisme chronique, etc.), elle peut donc être faussement normale malgré la carence martiale. La mesure de la transferrine et de son coefficient de saturation permet habituellement dans ces situations d'affirmer la carence (**tableau 2**).

Tableau 1. Chronologie de la carence martiale.

	Diminution des stocks	Carence martiale	Anémie ferriprive
Hb	N	N	↘
VGM	N	N puis ↘	↘
Ferritine	↘	↘↘	↘↘
Transferrine	N	↗	↗↗
Coefficient de saturation	N	↘	↘↘

Tableau 2. Diagnostic différentiel.

	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire
VGM	↘	N ou ↘
Ferritine	↘↘	N ou ↗
Fer	↘	↘
Transferrine	↗	↘
Coefficient de saturation de la transferrine	↘	N ou ↘

C. Diagnostic différentiel

Devant une anémie microcytaire, deux autres diagnostics peuvent être évoqués :

- l'anémie inflammatoire, généralement moins marquée et moins microcytaire, seul le bilan martial peut la distinguer de l'anémie ferriprive (**tableau 2**) en sachant que fréquemment, notamment en cas d'étiologie néoplasique, les deux mécanismes peuvent être associés ;
- les syndromes thalassémiques : les formes majeures sont diagnostiquées chez l'enfant (anémie sévère, microcytose profonde, volumineuse splénomégalie). Les formes mineures peuvent être responsables chez l'adulte d'une anémie modérée microcytaire mais le bilan martial est normal. L'électrophorèse de l'hémoglobine permet le diagnostic (augmentation de l'HbA2) mais elle peut être faussement normale en cas de carence en fer associée.

D. Diagnostic étiologique

C'est le temps essentiel devant une anémie ferriprive. De façon schématique, une anémie ferriprive peut relever de quatre grands groupes étiologiques :

- un saignement chronique ;
- une carence nutritionnelle, exceptionnelle dans les pays occidentaux ;
- une malabsorption, rarement ;
- un déséquilibre entre augmentation des besoins et/ou des pertes et insuffisance d'apport : c'est la situation la plus fréquente chez la femme multipare.

La constatation d'une anémie ferriprive doit faire rechercher a priori un saignement occulte. Toutefois, avant d'entamer une démarche diagnostique invasive et coûteuse, une attention particulière doit être portée au « terrain » sur lequel survient cette anémie. Ainsi chez une femme avant la ménopause, un certain nombre de facteurs peuvent contribuer à l'installation d'une carence martiale : grossesses multiples et rapprochées, apports alimentaires insuffisants, pertes menstruelles. Un saignement anormal même modéré peut suffire à provoquer l'installation d'une anémie ferriprive. Dans 90 % des cas cette anémie est d'origine gynécologique (NB : les saignements gynécologiques ne sont pas « occultes » et l'interrogatoire en fait le diagnostic !). Sauf antécédent personnel ou familial particulier, le bilan digestif n'est pas nécessaire en première intention. Inversement, chez un homme âgé, les causes digestives en particulier néoplasiques, sont au premier plan et justifient systématiquement un bilan endoscopique digestif.

L'interrogatoire fera préciser d'éventuels antécédents familiaux de cancers digestifs, des antécédents personnels de lésions digestives (œsophagite, ulcère...), une prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien. Chez une femme on fera préciser le nombre et les dates des grossesses, la notion d'allaitement, la régularité des cycles, l'abondance des règles, l'existence de saigne-

ments inter-menstruels. La contraception orale diminue habituellement l'abondance des règles alors que les dispositifs intra-utérins l'augmentent. Enfin un interrogatoire alimentaire succinct permettra d'évaluer les apports alimentaires en fer (notamment consommation de fer héminique).

L'examen gynécologique spécialisé sera effectué en cas de point d'appel.

La recherche de sang dans les selles apporte des arguments supplémentaires à la pratique du bilan endoscopique mais sa négativité ne permet pas d'exclure une lésion saignant de façon intermittente.

Le bilan endoscopique comprend une fibroscopie œsogastroduodénale puis une colonoscopie totale. Il n'est pas exceptionnel de mettre en évidence deux lésions différentes susceptibles d'être à l'origine de l'anémie. Le transit baryté de l'intestin grêle ou d'autres explorations (vidéocapsules) sont réalisés en cas de négativité du bilan endoscopique. La pratique systématique d'une biopsie duodénale au cours de la fibroscopie est discutée. Elle permet de mettre en évidence une atrophie villositaire dans le cadre d'une maladie cœliaque, dont l'anémie ferriprive peut être le seul symptôme.

Des causes parasitaires envisagées en fonction de l'interrogatoire peuvent inciter à des explorations spécifiques (examen parasitologique des selles).

Les autres sites de saignements sont rarement à l'origine d'une anémie ou leur diagnostic est évident : hématurie macroscopique massive, hémorragie intra-alvéolaire, dons du sang excessifs... Le syndrome de Lasthénie de Ferjol est une pathomimie dans laquelle les patients (le plus souvent des femmes) s'infligent de façon subreptice des saignements entraînant une anémie ferriprive. Le contexte et la négativité du bilan étiologique doivent faire évoquer ce diagnostic.

III. TRAITEMENT

Deux volets doivent être systématiquement évoqués : traitement étiologique et supplémentation en fer.

A. Traitement étiologique

Il doit toujours être effectué en priorité : exérèse d'une lésion colique ou gynécologique, traitement d'une maladie ulcéreuse, arrêt des anti-inflammatoires non stéroïdiens, régime sans gluten dans une maladie cœliaque, traitement hormonal...

B. Supplémentation en fer

Les conseils diététiques sont utiles pour prévenir une éventuelle récidive mais la correction d'une carence martiale avérée nécessite une supplémentation médicamenteuse.

- **Principes** : uniquement par voie orale, sauf dans les cas de malabsorption avérée. Toutes les formes orales sont présentées sous forme de sel ferreux sans que l'un ou l'autre ait démontré sa supériorité. La

différence réside dans le contenu en fer et l'association éventuelle à un autre composant : vitamine C (qui augmente théoriquement l'absorption de fer) ou folates (intérêt dans la prévention ou le traitement des carences mixtes, en particulier durant la grossesse). Une forme injectable par voie veineuse est utilisable dans les protocoles d'auto-transfusion.

- **Posologies** :
  - adultes : 100 – 200 mg/j en 1 à 2 prises à jeûn ;
  - enfants : 6 – 10 mg/kg/j.
- Spécialités : Fumafer, Tardyféron, Fero-grad...
- **Effets indésirables** : communs à toutes les présentations.
  - coloration noire des selles (prévenir le patient) ;
  - troubles digestifs fréquents, à l'origine d'une mauvaise compliance au traitement : constipation surtout, diarrhées plus rarement, douleurs abdominales, ballonnements... Les troubles cèdent habituellement à la réduction des doses ou à la prise au cours des repas, le traitement devra alors être prolongé du fait de la moins bonne absorption. Ils ne constituent en aucun cas une indication de traitement parentéral.
- **Interactions médicamenteuses** : chélation du fer par les anti-acides et les tétracyclines en cas de prise rapprochée. Modification de la résorption digestive de la D-pénicillamine.
- **Surveillance** : la survenue d'une *crise réticulocytaire* 8 à 10 jours après le début du traitement témoigne de la prise des médicaments et de la bonne absorption intestinale du fer. L'efficacité du traitement se juge par la normalisation de *l'hémoglobine*. Le traitement doit cependant être poursuivi jusqu'à normalisation de la *ferritine*, reflet des stocks de l'organisme, ce qui nécessite généralement au moins 6 mois de traitement.

La récidive d'une anémie ferriprive après un traitement bien conduit doit faire rechercher :

- la persistance d'un saignement occulte ;
- une malabsorption ;
- la non compliance au traitement.

CHAPITRE 26 ➤ DOULEURS DES MEMBRES ET DES EXTRÉMITÉS

Troisième partie.
Orientation diagnostique
Question 306

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Devant des douleurs des membres et des extrémités, argumentez les principales hypothèses diagnostiques et justifiez les examens complémentaires pertinents.

A. Introduction

La douleur d'un membre est un motif fréquent de consultation. La connaissance des voies sensitives de la douleur et des structures anatomiques permet la détection, la localisation et l'identification des lésions tissulaires responsables. S'intégrant le plus souvent dans le cadre d'une douleur « symptôme », elle est le témoin d'un état pathologique neurologique, vasculaire, ostéo-articulaire, musculaire ou même psychogène sous-jacent. L'interrogatoire et l'examen clinique sont comme toujours les éléments déterminants de la démarche diagnostique.

B. L'interrogatoire précise les caractéristiques de la douleur

L'analyse sémiologique des caractéristiques de la douleur, la quantification de son importance sont les préambules à toute démarche diagnostique et thérapeutique :

- **Sa localisation** : uni ou bilatérale, superficielle ou profonde, avec ou sans irradiation, fixe ou non, diffuse ou localisée, distale ou proximale, sa topographie suivant un trajet radiculaire ou tronculaire, son siège articulaire ou non.
- **Son type** : tension, brûlure, broiement, pulsatilité.
- **Son horaire** : diurne, nocturne, dérouillage matinal, permanente ou paroxystique.
- **Son mode** d'installation : aiguë, subaiguë, progressif.
- **Son intensité** (échelle analogique de douleur) devant tenir compte de la subjectivité.
- **Son retentissement** thymique, familial, professionnel, social.
- **Sa sensibilité aux antalgiques**.

  L'appréciation des facteurs favorisants ou déclenchants, l'analyse des antécédents personnels ou familiaux correspondent à la deuxième étape sémiologique.

- **Facteurs déclenchants** : douleur spontanée ou favorisée par une position, un mouvement, une activité physique (marche) ou la simple mise en orthostatisme.
- **Facteurs aggravants :** froid, décubitus, orthostatisme...
- **Signes cliniques associés** : fièvre, signes généraux, troubles vasomoteurs, œdème, arthralgies, syndrome rachidien, anomalies cutanées...
- **Antécédents** familiaux et surtout personnels, médicaux, chirurgicaux, traumatiques.

C. L'étape clinique est fondamentale

L'examen clinique s'orientera plus particulièrement vers les appareils neurologique, ostéo-articulaire, vasculaire, cutané et musculaire du patient. Les antécédents et les facteurs de risque vasculaire seront notés. Au décours, un bilan complémentaire, fonction des données cliniques et anamnestiques, sera souvent nécessaire. Une origine psychogène, si elle est envisagée, ne pourra constituer qu'un diagnostic d'élimination.

I. DOULEURS DES MEMBRES D'ORIGINE NEUROLOGIQUE

Les principales étiologies des douleurs d'origine neurologique sont résumées dans le tableau ci-dessous.

La caractéristique essentielle d'une lésion isolée d'un nerf ou d'une racine est topographique ; la douleur intéresse un trajet tronculaire ou radiculaire. La symptomatologie est constituée par des signes de la série nociceptive, dominés par les paresthésies et les dysesthésies.

En cas de mononeuropathie, la douleur se traduit par des paresthésies au repos, à recrudescence nocturne, intéressant un territoire tronculaire, irradiant parfois en amont de la compression. La douleur s'accentue lors de manœuvres d'extension du tronc nerveux ou de percussion (signe de Tinel). L'examen peut objectiver un déficit moteur et/ou sensitif intéressant le territoire innervé.

En cas de plexopathie, les douleurs siègent le long d'un membre mais ne sont pas systématisées à une racine. Le déficit moteur et sensitif concerne les différentes racines du plexus. Elles sont le plus souvent post-traumatiques (plexus brachial) et d'origine carcinologique [compression, infiltration, tel le syndrome de Pancoast-Tobias (cancer pulmonaire atteignant le dôme pleural)]. Les douleurs, permanentes ou paroxystiques, peuvent être à type de brûlure superficielle ou de cuisson (douleur causalgique), de pesanteur ou de broiement.

Les polyneuropathies résultent de lésions diffuses touchant plusieurs troncs nerveux ou racines. Les troubles sensitifs et moteurs sont bilatéraux et symétriques. Les douleurs des membres sont volontiers distales, prédominant aux membres inférieurs. La typologie la plus caractéristique de ces douleurs spontanées, est représentée par un fond permanent à type de brûlure. Les paresthésies ou les dysesthésies, plutôt secondaires aux lésions démyélinisantes, bien que possi-

bles, sont moins fréquentes. L'hyperalgésie est classique, notamment à la chaleur. L'allodynie (douleur à la pression et au frôlement des téguments) est l'apanage de certaines étiologies. L'hypoesthésie est souvent thermo-algique, elle atteint parfois la sensibilité épicritique ou la sensibilité profonde consciente. Un déficit moteur associé est possible bien que peu fréquent. Des signes de dysautonomie (tégumentaires et/ou viscéraux) peuvent survenir lors d'atteinte des fibres amyéliniques.

En fonction des données anamnestiques et cliniques, un bilan complémentaire est souvent proposé, visant parfois à confirmer la neuropathie (étude électrophysiologique) mais surtout à en préciser le mécanisme (radiographies, bilan biologique ou infectiologique, étude du liquide céphalorachidien).

Dans les douleurs des membres par atteinte du système nerveux central, l'orientation clinique (importance d'un examen neurologique complet) est confirmée par les examens morphologiques neurologiques (IRM encéphalique ou médullaire) et/ou l'étude électrophysiologique (potentiels évoqués somesthésiques).

A. Atteinte du système nerveux périphérique

1. LES MONONEUROPATHIES

- Origine compressive
- Méralgie paresthésique
- Syndrome du canal tarsien
- Origine ischémique
- Diabète
- Vascularite (périartérite noueuse)

2. PLEXOPATHIES

- Atteinte compressive ou traumatique du plexus brachial

3. RADICULOPATHIES

- Radiculopathies d'origine discale
- Sciatique, cruralgie
- Névralgie cervico-brachiale
- Radiculopathie non-discales
- Tumeur, infections, méningo-encéphalite
- Douleurs post-zostériennes

4. POLYNEUROPATHIES (QUESTION 265)

- Alcool
- Diabète
- Carence vitaminique,
- Iatrogènes (vincristine, cisplatine, taxanes, isoniazide, analogues nucléosidiques antiviraux, amiodarone, propafénone, sels d'or)
- Toxiques (arsenic, thallium, organophosphorés)

- Immunologiques (syndrome de Gougerot-Sjögren)
- Tumorales (syndrome paranéoplasique)
- Hématologiques (protéines monoclonales)
- Syndrome d'immunodéficience acquise

B. Atteinte du système nerveux central

- Syndrome cordonal postérieur (carence Vitamine B12)
- Syndrome de compression médullaire
- Syndrome syringomyélique
- Lésions du tronc cérébral
- Syndrome thalamique
- Lésions du cortex pariétal (épilepsie sensitive)

II. DOULEURS DES MEMBRES D'ORIGINE VASCULAIRE

Les principales étiologies des douleurs des membres d'origine vasculaire sont résumées dans le tableau ci-dessous. Elles sont schématiquement divisées en douleur d'origine artérielle, veineuse et microcirculatoire.

Origine artérielle

- Ischémie aiguë d'un membre
  - Athérosclérose +++
  - Embolie
  - Thrombose in situ
- Ischémie chronique
  - D'effort : claudication
  - Ischémie critique
    Étiologies :
    - Athérosclérose +++
    - Thromboangéite de Buerger
    - Vascularite (Horton, Takayasu)
    - Sténose artérielle post-radique

Origine veineuse

- Thrombose veineuse profonde (question 130)
- Thrombose veineuse superficielle
- Insuffisance veineuse

Origine microcirculatoire

- Maladie et syndromes de Raynaud (question 327)
- Érythermalgies primitives et secondaire
- Vascularite
- Gelures
- Engelures
- Artérite digitale

A. Origine artérielle

En règle générale de siège unilatéral, les douleurs des membres d'origine vasculaire artérielle réalisent deux tableaux diamétralement opposés, fonction du caractère aigu ou chronique de l'occlusion vasculaire.

1. ISCHÉMIE AIGUË

Le membre ou un segment de membre devient brutalement douloureux ; la douleur est permanente, intense sans position antalgique, d'aggravation progressive. Le territoire concerné est froid, pâle, engourdi, les pouls en aval de l'occlusion sont absents. Si la thrombose survient sur une artère pathologique, les signes cliniques peuvent être moins brutaux et moins sévères, du fait d'une circulation collatérale souvent présente. Le siège de la douleur, la topographie des signes cliniques orientent sur le niveau de l'atteinte.

L'athérome est la principale étiologie, mais une embolie d'origine cardiaque, une thrombose in situ (thrombophilie acquise avant tout, hyperviscosité) ou des embolies à partir d'une lésion anévrismale d'amont doivent être systématiquement évoquées.

2. ISCHÉMIE CHRONIQUE

La douleur traduit une ischémie tissulaire, d'installation progressive qui survient exclusivement à l'effort (claudication intermittente) ou au contraire est permanente calmée par l'orthostatisme (douleur de décubitus). Elle siège le plus souvent au niveau des membres inférieurs, chez un sujet ayant des facteurs de risque vasculaire.

En cas d'ischémie exclusivement d'effort le patient se plaindra en aval de la lésion, d'une claudication intermittente (gêne ou douleur apparaissant à la marche et disparaissant à l'arrêt de celle-ci ; la distance parcourue avant la survenue des douleurs correspondant au périmètre de marche). Selon le siège des lésions, le patient décrira une claudication de la fesse, du mollet ou du pied. Les pouls sont diminués ou absents, les téguments sont parfois froids, cyanosés avec un temps de recoloration allongé.

En cas d'ischémie permanente ou d'ischémie critique, la douleur existe aussi au repos, souvent nocturne ; le patient est alors soulagé en laissant pendre les jambes au bord du lit. À un stade de plus, des zones de nécrose cutanée peuvent apparaître évoluant parfois vers une gangrène.

La principale cause d'ischémie artérielle chronique est représentée par l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs d'origine athéromateuse. Un cas particulier est représenté par la thromboangéite oblitérante de Buerger (artériopathie distale tabagique du sujet jeune volontiers de sexe masculin). Les ischémies chroniques secondaires à une vascularite des gros troncs (maladie de Horton et maladie de Takayasu) sont rarement à l'origine de douleur d'un membre.

Une atteinte artérielle occlusive des membres supérieurs est possible.

Après l'examen clinique, comprenant la prise des pressions distales (index systolique), le doppler et l'échographie-doppler sont les examens de choix pour préciser les sites de sténose et d'occlusion. L'artériographie n'a plus de place

pour le diagnostic d'artériopathie, mais reste indispensable à visée thérapeutique (angioplastie interventionnelle) ou pré-thérapeutique (bilan pré-opératoire).

B. Origine veineuse

Nous n'insisterons pas sur les caractéristiques de la douleur en rapport avec une **thrombose veineuse profonde,** souvent associée à un œdème, détaillée dans un autre chapitre de cet ouvrage (question 130) La phlébite bleue ou thrombose veineuse ischémique est une urgence, le syndrome obstructif veineux étant à l'origine d'une obstruction artérielle avec ischémie de type artérielle.

La douleur en rapport avec une **thrombose veineuse superficielle** est d'apparition rapidement progressive, siège le long d'un tronc veineux superficiel, volontiers variqueux. Elle s'accompagne de signes inflammatoires locaux. Elle peut s'accompagner d'une thrombose veineuse profonde.

Au cours de l'**insuffisance veineuse,** la douleur, apparaît parfois dès le lever, mais s'aggrave progressivement au cours de la journée. Elle se traduit par des sensations de pesanteur, de brûlures douloureuses (pseudo-érythermalgie), de picotements. Elle prédomine sur la partie distale du membre et s'accompagne volontiers d'un œdème vespéral. Elle peut induire un tableau de claudication veineuse caractérisée par des douleurs musculaires d'effort cédant lentement après l'effort.

C. Origine microcirculatoire

1. PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD

Sa symptomatologie est caractéristique. Seule la phase érythermalgique de recoloration est douloureuse. Une phase syncopale prolongée douloureuse, témoin d'une ischémie permanente (aspect froid cyanique douloureux), doit faire évoquer le diagnostic d'ischémie digitale, dont les étiologies sont multiples.

2. ÉRYTHERMALGIE

Trouble vasomoteur paroxystique rare, l'érythermalgie est à l'origine de douleurs des extrémités, volontiers bilatérales et symétriques, à type de brûlures. Typiquement, elle s'accompagne d'un érythème et d'une augmentation de la chaleur locale des extrémités atteintes. Les crises sont volontiers déclenchées par la chaleur ou les efforts.

L'érythermalgie peut être primitive ou secondaire, avant tout aux syndromes myéloprolifératifs (thrombocytose ou polyglobulie de Vaquez), ou à la prise de certains médicaments (inhibiteurs calciques). L'aspirine soulage de manière sélective les érythermalgies secondaires aux hémopathies.

3. VASCULARITES

Les vascularites atteignant les vaisseaux de petits calibres, peuvent induire des manifestations ischémiques inflammatoires à l'origine de douleurs des membres, par le biais d'une atteinte cutanée, musculaire ou neurologique.

L'atteinte vasculaire de la sclérodermie systémique (forme limitée ou diffuse) peut être à l'origine d'ischémie digitale douloureuse.

4. GELURES ET ENGELURES

La gelure survient dans des conditions de froid extrême. Elle siège aux extrémités (nez, oreilles, joues, doigts, orteils). La peau est initialement blanche, insensible puis lors du réchauffement, rouge et douloureuse avec parfois des ulcérations ou des nécroses.

Les engelures beaucoup plus fréquentes, siègent aux doigts ou aux orteils. La peau est érythémateuse, violacée, douloureuse et prurigineuse.

Ces manifestations ne s'accompagnent d'aucun désordre biologique ou morphologique. Elles témoignent parfois d'une cryoglobulinémie.

5. ARTÉRITE DIGITALE

Elles peuvent être à l'origine de douleurs ischémiques des doigts sous formes d'ischémie permanente digitale ou même de nécroses. L'interrogatoire (profession exposée, traumatisme répété, intoxication tabagique), l'examen clinique et vasculaire (manœuvre d'Allen, capillaroscopie), des explorations biologiques simples (hémogramme, recherche d'anticorps antinucléaires ou parfois d'une cryoglobulinémie) et parfois vasculaires (échographie-doppler, angiographies) permettent de préciser l'étiologie dont dépend la traitement (artériopathie traumatique professionnelle, sclérodermie, maladies systémiques, artérite tabagique, athérosclérose, vascularite...).

III. DOULEURS DES MEMBRES D'ORIGINE OSTÉO-ARTICULAIRE

Ces douleurs ne seront pas détaillées dans ce chapitre (voir les questions correspondantes du programme). Les principales étiologies sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Douleurs osseuses

- Affections malignes (question 154) :
  - Métastases
  - Myélome
  - Hémopathies
  - Tumeurs primitives

Maladie de Paget compliquée

Fragilité osseuse avec lésions fracturaires

- Ostéoporose, ostéomalacie

Ostéonécrose

Douleurs articulaires

- Arthrose (question 57)
- Arthrite microcristalline (question 225)
- Arthrite infectieuse (question 92)
- Arthrite inflammatoire

Tendinopathies

Neuroalgodystrophie

Fibromyalgie

Les douleurs osseuses peuvent témoigner d'une **affection maligne** (douleur d'intensité variable en règle permanente, à recrudescence nocturne s'aggravant avec le temps et résistant souvent aux antalgiques non morphiniques) (question 154). Les principales étiologies sont les métastases osseuses (ostéolytiques, ostéocondensantes ou mixtes à la radiographie), le myélome, les atteintes osseuses des hémopathies (hémopathies myéloïdes aiguës ou chroniques notamment) et les tumeurs primitives. Elles peuvent se compliquer de fractures pathologiques. Une tuméfaction osseuse est possible.

En cas d'ostéonécrose, la douleur siège le plus souvent au niveau de la tête humérale ou de la tête fémorale, c'est-à-dire à la racine du membre. La douleur d'horaire mécanique survient brutalement. L'évolution se fait souvent vers une destruction articulaire.

En cas de douleur articulaire, la douleur siège souvent au niveau d'une ou plusieurs articulations. Elle peut s'accompagner d'une tuméfaction (épanchement articulaire ou périarticulaire), de signes inflammatoires locaux. Elle est spontanée ou exacerbée par la mobilisation de l'articulation, dont la mobilité peut être diminuée. Le point essentiel est de différencier les douleurs dites mécaniques, aggravées par l'appui ou l'effort, et calmées par le repos, des douleurs dites inflammatoires, présentes au repos à recrudescence nocturne avec souvent un dérouillage matinale. Deux types d'atteinte articulaire sont à différencier selon la nature du processus pathologique : a) les atteintes arthrosiques (mono-articulaire ou pluri-articulaire) définies par une altération du cartilage, b) les atteintes inflammatoires de la synoviale : monoarthrite (une articulation atteinte), oligoarthrite (moins de quatre articulations atteintes), polyarthrite (plus de quatre articulations atteintes). Elles ne seront pas détaillées ici mais se différencient en douleurs d'origine arthrosique, en arthrites microcristallines (goutte, chondrocalcinose), infectieuses et en arthralgies ou arthrites inflammatoires.

Maladie ou syndrome, la fibromyalgie reste un diagnostic d'élimination qui se caractérise par des douleurs diffuses, exagérées par l'effort, mais persistant au repos... Les mains et les pieds sont en général respectés. Il existe des points douloureux provoqués électifs (points de Yunus), au nombre de 18, 11 étant requis pour établir le diagnostic. À l'examen, il semble exister une discordance entre l'importance de la gène fonctionnelle et la discrétion des signes objectifs.

IV. AUTRES DOULEURS DES MEMBRES

A. Douleurs des membres d'origine musculaires

Le terme de myalgies regroupe un ensemble de symptômes, allant de la douleur musculaire permanente à la simple fatigabilité musculaire se manifestant lors d'efforts importants, qu'il est impossible de distinguer au plan étiologique. L'interrogatoire devra préciser le caractère aigu ou chronique des douleurs musculaires, son mode d'apparition au repos ou à l'effort, sa survenue au cours ou au décours d'un syndrome infectieux, la prise éventuelle de médicaments, l'existence d'antécédent familial de maladie musculaire. L'examen recherchera un éventuel déficit musculaire (global, distal ou proximal), des signes d'endocrinopathie (hypothyroïdie notamment) ou des manifestations neurologiques, dermatologiques ou systémiques associées.

B. Les myalgies de repos aiguës

Elles sont le plus souvent d'origine infectieuse ou médicamenteuse. Toutes les infections virales peuvent s'accompagner de douleurs musculaires. Les principaux agents infectieux sont les suivants : virus des hépatites B et C, Epstein-Barr virus, adénovirus, cytomégalovirus, cocksackie, mycoplasme, légionelle, borréliose, toxoplasmose. En cas d'hyperéosinophilie associée, certaines infections parasitaires doivent être recherchées (trichinose, toxocarose, schistosomiase, cystocercose). Ces myalgies peuvent persister à distance (plusieurs semaines) de l'épisode infectieux.

Certains médicaments ou toxiques sont à l'origine de myalgies aiguës ou chroniques. L'expression clinique peut se limiter à des myalgies isolées (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêta-bloquants, statines, rétinoïdes, huile toxique espagnole) ou associées à une neuropathie (vincristine, amiodarone) ou encore à une rhabdomyolyse (fibrates, statines, alcool, amphétamines, colchicine, lithium). Certains peuvent même induire des tableaux de polymyosite (D-pénicillamine, cimétidine, procaïnamide, etc.).

En cas de myalgies chroniques, après avoir éliminé une cause infectieuse, il faut évoquer une cause endocrinienne (hypothyroïdie avant tout ou au contraire hyperthyroïdie) ou une myosite inflammatoire (dermatomyosite ou polymyosite) ou même une vascularite. Au cours des myosites inflammatoires, les myalgies sont inconstantes, l'atteinte musculaire est en général bilatérale, symétrique et prédomine aux ceintures. Il existe un déficit musculaire proximal, une élévation des enzymes musculaires et l'EMG retrouve un tracé myositique. Dans la dermatomyosite, il existe un érythème douloureux et squameux de la sertissure des ongles ou de la face d'extension des articulations. Le diagnostic repose sur la biopsie musculaire. Une association entre dermato-polymyosite et pathologie tumorale est retrouvée dans 15 à 20 % des cas.

En cas de myalgies d'effort, il faut évoquer les glycogénoses (maladie de Mac Ardle...), les myopathies métaboliques et notamment les myopathies mitochondriales. L'intolérance musculaire à l'effort se traduit par la survenue de myalgies,

de brûlures ou d'une fatigabilité, mais l'association à un déficit moteur est possible. Les enzymes musculaires peuvent être normales ou élevées. L'électromyogramme est normal. Le diagnostic évoqué lors de l'épreuve d'effort sur bicyclette ergométrique est confirmé par la biopsie musculaire ou l'étude du muscle par spectroscopie de RMN au ^{31}P. Certaines formes s'accompagnent d'une rhabdomyolyse.

Bien différent sont les hématomes intra-musculaires post-traumatiques ou spontanés, fréquents chez les sujets sous anticoagulants ou présentant un trouble de la coagulation ; ils siègent fréquemment au mollet où l'augmentation de pression peut entraîner ischémie, nécrose et fibrose, ou au niveau du psoas où la compression du nerf fémoral entraîne des paresthésies de la cuisse et un déficit du quadriceps, et au niveau de la gaine des grands droits.

C. Douleurs des membres et anomalies cutanées

En cas de douleur de membre associée à une lésion cutanée, le problème est avant tout celui de la relation de cause à effet. En effet, certaines affections ou syndromes expliquent à la fois la douleur du membre et les manifestations cutanées. Nous citerons a) l'érysipèle, dermo-épidermite infectieuse d'origine streptococcique réalisant le tableau classique de grosse jambe rouge douloureuse fébrile, avec augmentation aiguë du volume du membre, b) l'érythème noueux dont les lésions siègent principalement aux membres inférieurs, souvent en prétibial, sous forme de nodules douloureux palpables, évoluant par poussée et selon les couleurs de la biligénie, c) les infections localisées aiguës (panaris, abcès).

Les ulcères de jambes peuvent s'accompagner de douleurs de membres, notamment les ulcères d'origine ischémique. L'ulcère artériel est douloureux profond, nécrotique et s'associe volontiers à des nécroses d'orteil. Les ulcères de Martorell (angiodermite nécrotique, correspondant à des infarctus hémorragiques de la peau), qui survient volontiers chez une femme âgée, hypertendue ou diabétique, sont très douloureux, aux bords nécrotiques entourés d'une zone livédoïde. L'ulcère veineux est indolore sauf en cas de surinfection.

Les embolies de cholestérol outre un livedo peuvent induire des douleurs des membres inférieurs d'origine ischémique.

V. DOULEURS D'ORIGINE PSYCHOGÈNES

Ces douleurs ne répondent à aucune systématisation ou organicité sous jacente, avec un contraste souvent net entre l'intensité de la plainte douloureuse et les données de l'examen clinique qui est normal. Elles sont souvent révélatrices de la personnalité (dépressive, hystérique, paranoïaque) et ont de fait un retentissement marqué sur la vie sociale, familiale ou affective. L'efficacité des antalgiques est limitée. Il peut s'agir de troubles hypochondriaques avec une préoccupation morbide de présenter une maladie somatique grave, de troubles douloureux somatoformes (la douleur est sévère, persistante, et ne peut pas être expliquée par une maladie somatique ou un trouble physiologique). La sympto-

matologie peut apparaître sous forme de troubles factices ou pathomimies ; le patient induit alors de façon délibérée les signes ou les symptômes de la maladie, en créant par exemple des lésions cutanées ulcérantes chroniques. Le diagnostic est toujours difficile et ne doit être évoqué qu'après un bilan étiologique complet. Fréquemment remis en cause, il ne saurait constituer qu'un diagnostic d'élimination.

Le bilan sera toujours multidisciplinaire et comportera toujours un entretien psychiatrique, d'autant plus nécessaire que toute douleur chronique s'accompagne d'une dimension psychologique.

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Devant une éosinophilie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

Découvrir une éosinophilie sanguine est un événement fréquent en médecine et incite à rechercher des causes très diverses allant du classique état atopique aux syndromes hématologiques les plus complexes en passant par les parasitoses et les maladies systémiques. Bien qu'une démarche diagnostique rigoureuse permette souvent de remonter à la cause, il faut garder à l'esprit que certaines éosinophilies chroniques peuvent rester « idiopathiques » ou du moins sans diagnostic précis pendant plusieurs mois ou années. Dans ces conditions il est souvent difficile d'identifier celles qui auront des conséquences tissulaires de celles qui resteront asymptomatiques.

I. DÉFINITION

L'éosinophilie se définit par l'augmentation des polynucléaires éosinophiles sanguins au delà de 0,7 giga/litre ou de 700 éléments/mm^3.

II. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les fonctions de l'éosinophile paraissent ambiguës et originales :
- d'une part les éosinophiles ont un effet bénéfique dans la défense anti-parasitaire ;
- d'autre part, ils ont un rôle pathogène dans la réponse immunitaire aboutissant à la constitution de lésions et à l'évolution de réactions inflammatoires dans divers organes.

A. Originalité de l'éosinophile

- L'éosinophile (ainsi nommé en raison de l'affinité de ses granulations pour l'éosine, dérivé de l'aniline) provient d'un précurseur présent dans la moelle osseuse, différencié sous l'influence d'une éosinopoïétine.
- La production des éosinophiles est sous la dépendance de 3 facteurs : le GM-CSF, l'IL3 et surtout l'IL5.

- Ces cytokines sont produites par les lymphocytes T CD4 + (helpers) et par les éosinophiles eux-mêmes. Ces deniers expriment leurs récepteurs jusqu'à la forme différenciée.
- L'IL5 joue un rôle essentiel dans la différenciation, la croissance et la libération de l'éosinophile à partir de la moelle osseuse.
- La migration de l'éosinophile se fait surtout vers les surfaces recouvertes d'un épithélium (peau, tractus gastro-intestinal, appareil respiratoire ou voies génito-urinaires), sous l'influence de diverses molécules (leucotriènes, *platelet-activating factor*, interleukines). Le recrutement et l'accumulation tissulaire des éosinophiles supposent l'interaction de molécules de surface sur la membrane des éosinophiles et les cellules endothéliales.
- L'originalité des éosinophiles provient aussi des granulations qu'il contient, siège de nombreuses protéines fonctionnelles. Les granulations de l'éosinophile comportent deux formations :
  - une formation cristalline produisant essentiellement la MBP (*Major Basic Protein*) dont la fonction est double, toxique pour les parasites et aussi les épithéliums, histaminasique à l'origine en particulier de bronchospasmes ;
  - une matrice entourant la formation cristalline contenant divers autres composants :
    - une protéine cationique et une peroxydase, ayant un effet sur les parasites et une action toxique sur les tissus,
    - une neurotoxine, des enzymes, des médiateurs lipidiques divers notamment le platelet activating factor (PAF), les leucotriènes, les cytokines, le *tumor necrosis factor* (TNF) et les interférons,
    - lorsqu'il est activé l'éosinophile devient « hypodense » en raison de la diminution de taille des granulations consécutive à l'excrétion de la MBP. Les conséquences de ce phénomène sont une prolongation de survie de l'éosinophile et surtout un relargage des médiateurs de l'inflammation en particulier des leucotriènes.

B. Ainsi apparaissent les fonctions ambiguës de l'éosinophile, les unes bénéfiques, les autres néfastes

- Les effets bénéfiques sont l'action sur la défense anti-parasitaire (notamment de la MBP et des peroxydases, toxiques pour les helminthes) et le contrôle de l'hypersensibilité immédiate dans les maladies allergiques.
- Les effets adverses sont de nature cytotoxique. L'éosinophile comporte de nombreux récepteurs de surface. Les conséquences en sont diverses : vascularites sous l'action de protéines d'adhésion épithéliales, cristaux de Charcot-Leyden chez l'asthmatique sous l'action de la phospholipase, toxicité cardiaque ou pour le système nerveux à la fois infiltrative et thrombotique.
- Ainsi, les éosinophiles, à côté de l'action bénéfique dans la défense anti-helminthe, deviennent néfastes en s'attaquant à diverses cibles

tissulaires. La cytotoxicité des protéines cationiques dérivées de l'éosinophile s'exerce sur divers tissus tels que la trachée et l'épithélium bronchique l'appareil digestif, le rein et le foie.

III. ORIENTATION GÉNÉRALE

A. Conditions de survenue

Une hyperéosinophilie est très souvent de découverte systématique. Elle peut être isolée nécessitant un bilan étendu ou associée à des manifestations évocatrices qui orientent le diagnostic.

- Éruptions cutanées maculo-papuleuses, souvent prurigineuses, lésions nodulaires ou nécrotiques, manifestations allergiques de type prurit, urticaire ou angio-œdème.
- Manifestations bronchopulmonaires comportant : toux spasmodique, asthme, poumon éosinophile avec infiltrats labiles (syndrome de Löffler).

B. Classification des éosinophilies

De nombreux classements des éosinophilies sont proposés selon leur origine parasitaire ou non, selon leur mécanisme allergique, toxique ou infectieux, selon le viscère atteint. La classification adoptée ici est essentiellement pratique séparant les éosinophilies en 5 catégories :

1. Les éosinophilies médicamenteuses ou toxiques.
2. Les éosinophilies des cancers.
3. Les éosinophilies des maladies allergiques.
4. Les collagénoses et autres maladies systémiques.
5. Les éosinophilies parasitaires.
6. Le syndrome hyperéosinophilique idiopathique.

1. LES ÉOSINOPHILIES MÉDICAMENTEUSES OU TOXIQUES

- Médicamenteuses

Antibiotiques, antiépileptiques comme la carbamazépine, sels d'or, disulone, imipramine, L-dopa, isoniazide, amphotéricine B, pénicilline, iode, l'héparine fractionnée ou non (surtout par voie sous cutanée).

Une forme grave et fort heureusement rare est à souligner ici : le DRESS syndrome (acronyme anglo-saxon pour *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) qui associe typiquement une fièvre à des manifestations cutanées et systémiques. Il survient en moyenne entre 2 et 8 semaines après le début d'un traitement. Les médicaments incriminés sont les anticonvulsivants aromatiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital) et les sulfamides en particulier, plus rarement d'autres comme la minocycline ou l'allopurinol. L'hyperthermie est quasi constante. Les signes cutanés consistent en une éruption étendue morbilliforme

intéressant la face, la moitié supérieure du tronc et les membres supérieurs. L'atteinte hépatique cytolytique est la manifestation viscérale la plus fréquente, jusqu'à devenir parfois fulminante. S'y associe une pneumonie interstitielle, un SDRA – syndrome de détresse respiratoire aiguë, une rhabdomyolyse et d'autres atteintes viscérales (néphrite interstitielle, convulsions, hallucinations). Une poly-adénopathie est fréquente. Les anomalies hématologiques évocatrices de DRESS et constamment présentes sont l'hyperleucocytose et l'éosinophilie élevée souvent > à 1 500 éléments/mm^3. Parfois s'y associe une hyperlympho-cytose faite de lymphocytes activés hyperbasophiles.

■ Toxiques

- Deux grandes épidémies « historiques » d'éosinophilie toxique sont à mentionner :
  - le syndrome de l'huile toxique espagnole, en 1981-1982 a atteint 19 828 sujets et entraîné 815 morts. Une huile, dénaturée par l'aniline, puis « renaturée » illégalement pour éliminer l'aniline avait été à l'origine de manifestations sévères avec fièvre, rash cutané, infiltrats pulmonaires bilatéraux, confusion mentale polyneuropathie, œdème cutané, myalgies et hypertension pulmonaire ;
  - le syndrome éosinophilie-myalgies dont on a observé en 1989 entre 5 000 et 10 000 cas aux États-Unis était du à des préparations de somnifères fait de L-tryptophane contaminées par les cuves de fabrication. Des myalgies, une pneumonie, un rash cutané précédaient l'installation de myalgies avec fasciite, neuropathie sensitivo-motrice et cardiopathie.

2. LES ÉOSINOPHILIES DES CANCERS

Deux groupes d'affections s'accompagnent d'une éosinophilie :

■ Les maladies hématologiques

- La maladie de Hodgkin.
- Les lymphomes T où l'éosinophilie précède leur apparition parfois pendant des années. Certains signes sont évocateurs d'une prolifération clonale T : myalgies avec ou sans rhabdomyolyse et hypercalcémie.
- Les hématodermies se manifestent par un prurit avec éosinophilie (mycosis fongoïde).
- Chez le petit enfant sont connus les déficits immunitaires à l'origine des syndromes de Wiskott-Aldrich et de Job-Buckley.

■ Au cours des tumeurs solides

- Digestifs et hépatiques surtout à croissance lente, et de volume important, souvent nécrotiques ou métastasés, un peptide de type éosinopoiétique étant à l'origine de l'éosinophilie.

3. AU COURS DES MALADIES ALLERGIQUES

- L'éosinophilie y est souvent modérée (0.5 à $1x10^9$/L). Le contexte est souvent évocateur (atopie, rhinite, asthme, conjonctivite, urticaire). L'afflux d'éosinophiles domine parfois dans les tissus (sécrétions nasales, larmes pour leurs médiateurs lors des conjonctivites). Les examens complémentaires confirment ou orientent la conduite à tenir (prick tests, dosage des IgE totales ou spécifiques). Un cas particulier est l'asthme à l'aspirine où il existe une intolérance à l'aspirine ou aux AINS associée à une polypose nasale proliférante (syndrome de Widal). L'aspergillose allergique sera évoquée devant une toux ramenant une moule bronchique, des images de bronchocèle avec aspect en doigts de gants lors de l'examen scannographique et un taux d'IgE élevé. Enfin un asthme sévère avec hyperéosinophilie associée à des signes neurologiques (monoparésie, multinévrite) doit faire craindre l'apparition d'une angéite de Churg Strauss.

4. AU COURS DES MALADIES DITES « SYSTÉMIQUES »

■ Le syndrome de Churg et Strauss

- Il représente environ 20 % des cas de vascularite.
- Caractérisé par un asthme fébrile, une éosinophilie et une diffusion pluriviscérale.
- Trois altérations histologiques sont présentes : une vascularite granulomateuse nécrosante, des granulomes extra-vasculaires et une infiltration tissulaire par des éosinophiles.
- Trois phases se succèdent : une phase prodromique pouvant durer plusieurs années comportant une rhinite allergique, une polypose nasale et un asthme allergique ; secondairement apparaissent des infiltrats pulmonaires migratoires (syndrome de Löffler) avec éosinophilie sanguine et tissulaire ; enfin apparaît une vascularite systémique généralisée d'évolution grave. Cette dernière est parfois explosive sans les prodromes annonciateurs, parfois déclenchée par une vaccination, une désensibilisation ou une piqûre d'insecte.
- Les manifestations systémiques comportent une fièvre élevée avec hypertension artérielle, un épanchement pleural, une insuffisance cardiaque avec péricardite, une diarrhée avec douleurs abdominales et hémorragies intestinales, des lésions cutanées (nodules, purpura, érythème, urticaire). Les atteintes nerveuses portent sur le système nerveux périphérique (essentiellement mononeuropathies multiples, parfois atteinte des nerfs crâniens) ou central (confusion, épilepsie, coma, hémorragies cérébrales).
- Les anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont augmentés, surtout le type périnucléaire (pANCA) – antimyéloperoxydase (MPO) – présent dans 80 % des cas. La corticothérapie, malgré la gravité apparente, est habituellement efficace avec un traitement suivi pendant au moins un an. Des rechutes sont possibles. Par-

fois l'adjonction d'azathioprine ou de cyclophosphamide devient nécessaire.

- La fasciite diffuse avec éosinophilie (syndrome de Shulman)

- Ce syndrome a été décrit en 1974 sous le terme de fasciite diffuse avec éosinophilie. La lésion porte essentiellement sur les fascia, c'est-à-dire sur les aponévroses qui enveloppent les muscles.
- La définition de ce syndrome associe une induration sous-cutanée avec limitation du jeu des articulations survenant souvent après un effort, une hyperéosinophilie sanguine souvent accompagnée d'une hypergammaglobulinémie, un épaississement des fascia musculaires avec infiltrats lympho-plasmocytaires sans éosinophiles (la peau et le muscle restant histologiquement normaux) et une habituelle cortico-sensibilité.

- Au cours d'autres maladies de système

- Les vascularites (**périartérite noueuse** surtout) et les connectivites (polyarthrite rhumatoïde essentiellement) peuvent être l'occasion d'une éosinophilie notable.
- Un cas particulier est le **syndrome d'embolies de cristaux de cholestérol** survenant chez l'homme, dans un contexte d'artériosclérose, provoquée par divers facteurs (chirurgie aortique, cathétérisme, anticoagulation, traumatisme local). La sémiologie est à la fois cutanée (syndrome de l'orteil pourpre, purpura) et neurologique, centrale (confusion, hallucinations, accidents emboliques localisés, épilepsie, paraplégie) et périphérique (mononeuropathie multiple, polyneuropathie axonale sensitivomotrice). L'éosinophilie est importante. La vitesse de sédimentation globulaire et le taux de créatine kinase sont élevés. Le pronostic est grave. Ce tableau ne doit pas être confondu avec celui de la périartérite noueuse.
- La sarcoïdose peut s'accompagner d'une éosinophilie modérée.

- Maladies viscérales à éosinophiles

- **La gastro-entérite à éosinophile**, entité autonome pour laquelle une origine allergique (allergie alimentaire) a été évoquée. Différentes formes cliniques ont été décrites (tableau de pseudo-péritonite avec ascite riche en éosinophiles, sub-occlusion, malabsorption...), cette affection est corticosensible et dépendante.
- **Le poumon éosinophile** ou pneumonie infiltrante de Carrington : alvéolite à éosinophile associée à une hyperéosinophilie sanguine de niveau variable. Les images radiologiques sont parfois évocatrices (image en « cimier de casque », « négatif d'un OAP »). L'efficacité spectaculaire de la corticothérapie est un élément de confirmation du diagnostic.

5. LES ÉOSINOPHILIES PARASITAIRES (VOIR ANNEXES 1, 2, 3)

- Une éosinophilie isolée en apparence ou intégrée dans un syndrome doit toujours faire rechercher une parasitose. Les helminthiases sont les causes majeures et s'accompagnent volontiers d'une augmentation des IgE sériques.
- L'éosinophilie est élevée lors du passage intratissulaire des larves, quelques semaines ou quelques mois après l'infestation, puis régresse et finit par disparaître. Les parasites enkystés ne donnent pas d'éosinophilie sauf s'ils se fissurent.
- On sépare, en pratique, des éosinophilies aiguës et transitoires dues aux passages intratissulaire de parasites, des formes chroniques soit ondulantes dues à une auto-infestation, soit persistantes au cours desquelles l'éosinophilie traduit la pérennité du parasite. Il va de soi que la répartition des parasitoses est en relation avec un facteur géographique essentiel à déterminer en prenant compte des séjours parfois brefs dans des zones où certaines infestations sont prédominantes (Asie, pays tropicaux en particulier). Chez des autochtones plusieurs facteurs sont à rechercher notamment alimentaires : cresson cru (distomatose), baies infectées par l'urine du renard (échinococcose alvéolaire), viande de bœuf ou de porc consommée crue (ténia), viande de cheval ou de porc (trichinose), poisson cru (larves non écloses d'anisakiase) et professionnels : ankylostomiase des perceurs de tunnels ou hydatidose des bergers transmise par les chiens. Sous les tropiques, sont également à considérer les baignades en eau douce (bilharzioses) ou les promenades en forêts (filarioses).

Au total les helminthiases sont les principales causes d'éosinophilies parasitaires à rechercher en conservant la notion de parasitoses plus rares et assez diverses comme les myiases (larves de mouches). À noter qu'en pratique un seul protozoaire est responsable d'une éosinophilie toujours modérée : le toxoplasme.

■ Les indices séméiologiques

Seules quelques associations pouvant orienter la recherche de tel ou tel parasite sont signalées ici. Elles sont séparées en 2 groupes selon que l'éosinophilie est aiguë et transitoire ou persistante.

- Éosinophilies aiguës et transitoires
  - des troubles hépatiques avec fièvre, prurit, grande éosinophilie orientent vers une distomatose ;
  - un œdème transitoire de la face avec myalgies pseudo-polymyositique après ingestion de viande de cheval ou de porc indique une trichinose ;
  - des arthromyalgies avec troubles digestifs après baignade en eau douce caractérisent les bilharzioses en phase d'invasion, une hématurie en phase d'état ;
  - une diarrhée avec troubles digestifs, infiltrats pulmonaires labiles après ingestion d'aliments souillés témoignent d'une ascaridiose ;

- l'ankylostomiase est marquée par une anémie par carence martiale, des infiltrats pulmonaires fugaces et une exagération de l'appétit ;
- sont enfin à connaître la lymphangite et l'éléphantiasis des filarioses, les nodules sous-cutanés et oculaires pouvant entraîner une cécité de l'onchocercose, le prurit anal de l'oxyurose.

- Éosinophilies persistantes
  - une entérocolite avec urticaire peut évoquer une anguillulose, rare en France. L'éosinophilie est rythmée par les auto-réinfestations (courbe sinusoïde). On rappellera ici l'anguillulose maligne, observée en cas de déficit de l'immunité cellulaire (SIDA, HTLV1.). De même, une corticothérapie prolongée favorise la dissémination des larves. Il existe alors un emballement des cycles d'infections avec présence en abondance de larves dans les selles et dans l'appareil broncho-pulmonaire. L'anguillulose maligne associe des troubles digestifs, un état d'anasarque avec une hypoalbuminémie, des manifestations systémiques en particulier pulmonaires et neurologiques. L'éosinopénie est fréquente. L'évolution est toujours préoccupante, souvent mortelle. L'éventualité d'une anguillulose maligne justifie sa recherche systématique chez les personnes ayant un passé tropical avant toute corticothérapie générale ;
  - le ténia est reconnu tardivement par la présence d'anneaux du parasite dans les selles ;
  - l'hydatidose, hépatique ou pulmonaire, s'exprime par des kystes uniques ou multiples, plus ou moins volumineux ;
  - la cysticercose se traduit par des crises d'épilepsie et plus rarement par une hypertrophie musculaire. Dans les 2 cas l'imagerie visualise les kystes ;
  - l'échinococcose transmise par l'urine du renard est marquée par une encéphalopathie et des tumeur kystiques hépatiques envahissantes.

  On doit également connaître :
  - les migrations tissulaires ou « impasses parasitaires » de larves qui ne deviennent pas adultes (larva migrans) dans le foie et le poumon de l'enfant (toxocarose du chien), dans le foie, le poumon, l'œil, le cerveau (toxocarose du chat). D'autres larves migrent sous la peau. Ce sont les myiases, larves de mouches de bétail, formant de petits nodules cutanés ;
  - l'infestation à Loa Loa est à l'origine de prurit, d'œdèmes localisés et mobiles dits de Calabar, d'endocardites fibroblastiques.

■ Les principes d'un diagnostic parasitologique

L'identification directe du parasite est un diagnostic biologique de certitude mais elle n'est pas toujours positive.

La recherche directe se fait surtout dans les selles (kystes, œufs, parasites) pour les parasites courants, parfois après enrichissement (larves d'anguillule). Un

scotch-test peut s'avérer utile (oxyurose) ainsi qu'une biopsie de muqueuse rectale et/ou une centrifugation des urines (bilharzioses). Les distomatoses se recherchent également dans les selles mais surtout par tubage duodénal. Les microfilaires se recherchent classiquement dans le sang à un moment précis du cycle nycthéméral (à midi pour la loase ; à minuit pour la filaire de Bancroft). Une biopsie de nodule cutané est indiquée dans l'onchocercose. Le diagnostic du kyste hydatique repose sur l'imagerie (échographie). Celui d'anisakiase repose souvent sur la fibroscopie gastro-duodénale. Le scanner cérébral peut confirmer une cysticercose.

Les techniques immunologiques utilisent l'immunofluorescence indirecte, l'hémagglutination directe, la méthode ELISA ou encore l'immunoélectrophorèse ou le *western blot*. Elles servent souvent d'appoint mais peuvent être les seules à apporter le diagnostic dans certains cas (toxocarose).

6. LE SYNDROME D'HYPERÉOSINOPHILIE ESSENTIELLE (SYNDROME DE CHUSID)

- D'évolution subaiguë et de cause inconnue il comporte une éosinophilie persistante supérieure à 1 500 éléments/mm^3 durant plus de 6 mois. Il survient chez l'homme entre 30 et 50 ans dans 80 % des cas.
- Le tableau associe fièvre, amaigrissement, anémie, hypergammaglobulinémie, éosinophilie sanguine et médullaire parfois majeure.
- Les atteintes viscérales caractérisent le syndrome et sont multiples :

  Les manifestations cardiaques sont directement la conséquence de la toxicité des éosinophiles sur l'endocarde. Elles doivent être recherchés de principe devant toute éosinophilie persistante. Cliniquement, une dyspnée, un souffle systolique, une insuffisance cardiaque, une HTA sont à rechercher. L'examen maître est l'échographie cardiaque qui objective les conséquences de la cardiopathie éosinophilique. En effet, avant l'apparition des signes cliniques apparaissent des lésions asymptomatiques des apex ventriculaires. L'évolution se fait vers la fibrose endomyocardique, amenant à une cardiopathie restrictive accompagnée parfois d'atteinte valvulaire. Ailleurs des polyadénopathies une hépato-splénomégalie sont parfois présentes, des signes neurologiques peuvent se traduire par des accidents vasculaires cérébraux, une encéphalopathie, une épilepsie, une polyneuropathie. Une infiltration par des éosinophiles est présente dans chacun des viscères atteints.
- L'évolution est grave, la survie est de 1 à 5 ans.

  Dans certains cas le syndrome de Chusid est corticosensible ; parfois des formes corticorésistantes justifient une surveillance clinique, biologique et cardiaque répétée et le recours à des thérapeutiques complémentaires.
- D'autres fois, la place nosologique du syndrome est mal établie, évoquant plutôt un syndrome myéloprolifératif. La caractérisation récente de la fusion *Fip1-Like1* du gène *platelet-derived growth factor receptor*

alpha (PDGFRA) générée par une délétion sur le chromosome 4q12, permet d'en définir de façon précoce la nature clonale. La sensibilité de ce transcrit aux inhibiteurs des tyrosine kinases amène à l'utilisation de cette nouvelle classe thérapeutiques (imatinib mésylate) dans ces formes leucémiques d'éosinophilies.

IV. CONCLUSION

Le diagnostic d'une éosinophilie doit faire appel à une démarche rigoureuse et exhaustive au sein de laquelle, en pratique courante, la recherche d'une parasitose est un élément clé. Toutefois, il faut savoir agir avec humilité et ne pas être arrêté par la négativité initiale de l'enquête étiologique mais au contraire surveiller régulièrement les patients porteurs d'une éosinophilie chronique en apparence « inexpliquée ».

Annexe 1. Éosinophilies parasitaires conformes à la courbe de Lavier.

Maladies	Parasites	clinique	Maximum parasitologique	Diagnostic
Ascaridiose	*Ascaris lumbricoides*	Syndrome de Löffler Coliques, diarrhée, nausées Complications : appendicite, pancréatite, ictère, volvulus...	20e jour	Œufs dans les selles À partir du 2e mois Sérologie
Distomatose hépatique	*Fasciola hépatica*	Syndrome de Löffler Hépatite parasitaire Angiocholite aiguë, obstruction biliaire	40 à 80 % des leucocytes dès la phase d'invasion	Œufs dans les selles À partir du 3e mois Sérologie
Ankylostomiase	*Ankylostoma duodenale* *Necator americanus*	Syndrome de Löffler Duodénite (faim douloureuse) Anémie ferriprive (micro hémorragies)	2e – 3e mois	Œufs dans les selles À partir du 30e jour Sérologie
Bilharziose urinaire	*Schistosomia haematobium*	Hématurie vésicale : granulome en grain de riz du bas fond et du trigone vésical	6e semaine	Œufs dans les urines à 2,5 mois sérologie
Bilharziose intestinale	*Schistosomia mansoni*	Cirrhose Signes intestinaux inconstants	6e semaine	Œufs dans les selles à 2,5 mois Biopsie de muqueuse rectale Sérologie
Filariose lymphatique	*Wuchereria bancrofti*	Lymphangite, adénite, obstruction lymphatique, éléphantiasis	Éosinophilie lors des épisodes inflammatoires	Microfilaires dans le sang (minuit) ou la peau après plusieurs mois
Onchocercose	*Oncocerca volvulus*	Prurit, nodule sous cutanés, kératites, choriorétinite, iridocyclite		Sérologie
Oxyurose	*Enterobius vermicularis*	Prurit anal vespéro-nocturne, eczématisation, vulvovaginite, troubles du comportement	15e jour	Œufs pondus à la marge anale à partir du 21e jour
Trichocéphalose	*Trichuris trichuria*	Souvent asymptomatique Parfois anémie, diarrhée	10e jour	Œufs dans les selles après 1 à 3 mois
Trichinose	*Trichinella spiralis*	Hyperthermie, myalgies, céphalées, œdème de la face, urticaire	Éosinophilie moyenne pendant 1 mois	Dosage des CPK Biopsie musculaire Sérologie

Annexe 2. Éosinophilies parasitaires non conformes à la courbe de Lavier.

Maladies	Parasites	Clinique	Maximum parasitologique	Diagnostic
Ténia	Ténia *saginata* Ténia *solium*	Anneaux aplatis dans les vêtements et les selles Anorexie, boulimie Troubles du caractère Douleurs épigastriques	Éosinophilie à l'émission des anneaux	Examen des anneaux émis
Hydatidose	*Echinococcus granulosus*	Hépatomégalie isolée Complications : fissuration, infection, rupture de kyste	Éosinophilie à la période d'état	Imagerie Sérologie
Loase	*Loa loa*	Prurit, œdèmes mobiles et localisés (œdème de Calabar) Déplacements sous-cutanés des macrofilaires Endocardite fibroblastique	Forte éosinophilie Persiste 15 ans après l'infestation	Microfilaires diurnes (midi) Sérologie
Filaire de Médine	*Dracunculus medinensis*	Cordon sous cutané sur une jambe puis fistulisation Extériorisation du vers au niveau de la cheville	Taux faible lors de la sortie du vers après 1 an	Extériorisation du vers
Anguillulose	*Strongyloides stercoralis*	Entérocolite subaiguë, éruption urticarienne linéaire (migration de larves) Risque d'anguillulose maligne si imunodépression ou corticothérapie	Courbe sinusoïde selon réinfestations	Larves dans les selles (méthode de Baermann) Sérologie
Larva migrans	*Toxocara canis* *Toxocara cati*	Syndrome de Löffler Hyperthermie, hépatomégalie, choriorétinite, pneumopathie, convulsions	Éosinophilie élevée pendant plusieurs semaines	Sérologie
Myiase cutanée	*Hypoderma bovis*	Tumeurs sous-cutanées	Éosinophilie élevée jusqu'à ablation de la larve	Exérèse de la larve

Annexe 3. Principales maladies parasitaires associées à une éosinophilie.

Infections à métazoaires
• Nématodes
– Oxyurose
– Ankylostomiase
– Ascaridiose, anisakiase
– Toxocarose (larva migrans viscérale)
– Anguillulose
– Trichinose
– Filariose
• Trématodes
– Bilharziose
– Distomatose
• Cestodes
– Cysticercose
– *Taenisis*
– Échinococcose
Arthropodes
• Gale
Infections à protozoaires
• Toxoplasmose

Annexe 4. Principales maladies non parasitaires associées à une éosinophilie.

Maladies allergiques
• Rhume des foins, asthme, urticaire, angio-œdème
• Pneumopathies d'hypersensibilité
Éosinophilies iatrogènes
• Héparines, sulfamides, sels d'or, antibiotiques, anti-inflammatoires...
Dermatoses
• Eczéma, prurigo
• *Pemphigus vulgaris*, dermatite herpétiforme
Maladies gastro-intestinales
• Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique
• Gastro-entérite à éosinophiles
Tumeurs
• Carcinomes, mélanomes
• Maladies de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, leucémie aiguë
• Hématodermies
• Syndromes myéloprolifératifs, leucémie à éosinophiles
Déficits immunitaires
• Syndrome de Job
• Syndrome de Wiskott-Aldrich
Autres causes générales
• Hypoxie, splénectomie
• Insuffisance surrénalienne
Pathologie environnementale
• Syndrome de l'huile toxique espagnole
• Syndrome éosinophilie-myalgies dû au L-tryptophane
Maladies systémiques
• Périartérite noueuse, sarcoïdose
• Fasciite avec éosinophilie (syndrome de Shulman)
• Granulomatose allergique (syndrome de Churg et Strauss)
Syndrome hyperéosinophilique essentiel (syndrome de Chusid)

CHAPITRE 28 ➤ ŒDÈMES DES MEMBRES INFÉRIEURS

Troisième partie.
Orientation diagnostique
Question 323

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES
- Savoir reconnaître un œdème et un lymphœdème.
- Connaître les mécanismes de l'œdème.
- Connaître les signes de gravité d'un œdème.
- Connaître les principales étiologies des œdèmes.

I. DÉFINITION

L'œdème correspond à une excès liquidien accumulé dans les espaces intercellulaires, le plus généralement dans le tissu sous-cutané.

La formation d'un œdème résulte de quatre mécanismes principaux :
- augmentation de la pression hydrostatique intravasculaire ;
- baisse de la pression oncotique ;
- augmentation de la perméabilité membranaire ;
- ou diminution anormale du drainage lymphatique (lymphœdème).

II. PHYSIOPATHOLOGIE

A. Loi de Starling

La balance de l'eau entre les espaces intra et extra-vasculaires est maintenue par :
- un gradient entre les pressions hydrostatiques de ces deux compartiments ;
- les différences de pression oncotique entre l'espace interstitiel et le plasma ;
- la perméabilité de la paroi des vaisseaux sanguins ;
- le système lymphatique qui draine le liquide et les protéines filtrés de l'espace interstitiel.

Toute perturbation de cet équilibre va entraîner un œdème (**tableau 1**). Ainsi :
- toute augmentation de la pression veineuse, par obstruction veineuse ou par expansion du volume plasmatique, augmente la pression hydrostatique ;
- la pression oncotique interstitielle est liée aux mucopolysaccharides, aux protéines filtrées comme l'albumine ;

- les modifications de la perméabilité capillaire sont médiées par des cytokines.

Tableau 1. Mécanisme et étiologies principales des œdèmes.

Augmentation de la pression capillaire hydrostatique • Augmentation régionale de la pression veineuse – Compression veineuse – Thrombose veineuse – Insuffisance veineuse chronique – Syndrome compartimental des loges • Augmentation systémique de la pression veineuse – Insuffisance cardiaque – Péricardite constrictive – Myocardiopathie restrictive – Insuffisance tricuspide – Insuffisance hépatique • Augmentation du volume plasmatique – Insuffisance cardiaque – Insuffisance rénale aiguë ou chronique – Syndrome néphrotique – Médicaments – Grossesse – Œdème prémenstruel
Diminution de la pression oncotique plasmatique • Pertes protéiques – Malabsorption – Diarrhées chroniques – Prééclampsie – Syndrome néphrotique • Diminution de la synthèse protéique – Insuffisance hépatique – Malnutrition – Malabsorption – Béribéri
Augmentation de la perméabilité capillaire • Réactions allergiques et pseudo allergiques • Brûlures • Inflammations et infections locales • Traitement par l'IL-2
Obstruction lymphatique ou augmentation de la pression oncotique interstitielle • Lymphœdèmes primitifs • Lymphœdèmes secondaires
Autre • Myxœdème • Idiopathique

B. Régulation rénale et neuro-humorale

Dans les œdèmes, le volume plasmatique efficace est généralement maintenu. Cependant, si la volémie efficace est diminuée, une cascade neurohumorale tente de rétablir la volémie systémique par :

- diminution de la filtration glomérulaire via une vasoconstriction rénale ;
- augmentation de la réabsorption proximale du sodium par l'angiotensine II ;
- augmentation de la réabsorption hydro-sodée médiée par l'aldostérone et l'hormone anti-diurétique.

Il en résulte un cercle vicieux avec rétention aqueuse et sodée accrue.

III. DIAGNOSTIC POSITIF

Il est en général aisé dès l'inspection, en constatant une augmentation de volume du membre. Mais parfois, le diagnostic sera posé devant une prise de poids anormale (que l'on s'attachera à quantifier).

A. L'interrogatoire devra préciser

- L'ancienneté des symptômes, la rapidité et les circonstances de l'installation des œdèmes et/ou de la prise de poids.
- Le contexte social, les conduites à risques.
- Les habitudes alimentaires et nutritionnelles.
- Les antécédents particulièrement cardiaques, rénaux, hépatiques, ou l'existence de maladies chroniques, comme le diabète ; ou de maladies anciennes, comme un rhumatisme articulaire aigu, ou une tuberculose.
- L'existence de troubles digestifs chroniques.
- Un voyage exotique.
- Les prises médicamenteuses.

B. L'examen physique précise

- Le caractère uni ou bilatéral des œdèmes.
- Les caractéristiques de l'œdème, en tenant compte d'éventuelles modifications de l'épiderme ou du derme, de changement de coloration, de fragilité cutanée, de modifications du réseau veineux, de cordons veineux :
  - œdème blanc, mou, indolore, prenant le godet ;
  - œdème indolore mais ferme, plus ou moins élastique, où le derme prends un aspect fibreux comme dans le myxœdème ou le lymphœdème ;
  - œdème douloureux, chaud, rouge de l'œdème inflammatoire ;

- signes d'insuffisance veineuse : dermite ocre, ulcérations.
- *L'importance des œdèmes* :
  - simple infiltrat rétromalléolaire (trace de la chaussette) ;
  - ou volumineux, voire éléphantiasique.
- Le caractère localisé ou généralisé de l'œdème :
  - recherche d'une déclivité : chez le patient alité, il faudra rechercher un œdème des lombes et sacré (empreinte des draps) ;
  - recherche d'œdèmes d'autres localisations : paupières, mains, scrotal ou de la verge, et œdèmes viscéraux : ascite, épanchements pleuraux.

C. L'examen somatique complet

Il s'attachera plus particulièrement à rechercher :

- Des signes d'insuffisance cardiaque droite.
- Des signes d'hépatopathie et d'insuffisance hépatocellulaire.
- Des gros reins.
- Des signes d'obstacles sur les trajets veineux.

C. Le lymphœdème est une entité particulière

On l'évoquera devant :

- Sa persistance lors du décubitus.
- Sa localisation impliquant généralement le dos du pied et les orteils (ce qui est inhabituel dans les autres causes d'œdème), signe de Stemmer.
- En cas de bilatéralité, une asymétrie habituelle.
- L'épaississement fibreux du derme avec un aspect dur et cartonné en « peau d'orange ».
- Un contexte étiologique parfois évocateur :
  - métastases ganglionnaires de cancers ;
  - traitement radiologique ou chirurgical de cancers pelviens ;
  - interventions de revascularisation des artères distales ;
  - séjour en pays endémique de parasitose (filariose),

IV. DIAGNOSTIC DE GRAVITÉ

Les éléments de gravité doivent être recherchés en priorité, traduisant des œdèmes viscéraux mettant en jeu le pronostic vital :

- Signes neurologiques :
  - altération de la conscience ;
  - convulsions ;
  - œdème papillaire ou hémorragies rétiniennes dans un contexte d'hypertension intracrânienne.

- Signes respiratoires :
  - dyspnée avec tirage dans le cas d'un œdème de la glotte ;
  - dyspnée avec orthopnée, râles crépitants, tachycardie, et galop dans le cadre d'un œdème pulmonaire cardiogénique ;
  - dyspnée avec cyanose et tableau d'insuffisance cardiaque droite.
- Anasarque.

V. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Certaines affections peuvent éventuellement être discutées :

- Lipœdème : accumulation de graisse dans les tissus sous-cutanés, affectant une adolescente, respectant le pied.
- Arthrite, hématome profond ou rupture d'un kyste poplité.
- fasciite à éosinophiles : douleurs, induration des plans sous-cutanés avec parfois un aspect en peau d'orange, hyperéosinophilie.

VI. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

A. Diagnostic d'un œdème

1. BILAN PARACLINIQUE

- Un bilan biologique :
  - dans les urines, on demandera :
    - une bandelette urinaire, recherchant une protéinurie, une hématurie,
    - complétée si besoin par une protéinurie des 24 heures,
    - un ionogramme urinaire ;
  - dans le sang, on demandera, selon le contexte :
    - un ionogramme sanguin,
    - une créatininémie,
    - une protidémie +/- albuminémie,
    - un bilan lipidique,
    - un bilan de coagulation,
    - une numération sanguine,
    - un bilan hépatique,
    - un bilan thyroïdien.
- Une radiographie thoracique de face et de profil.
- Un électrocardiogramme.
- Devant un œdème unilatéral, d'une échographie-doppler des membres inférieurs.

2. ŒDÈME UNILATÉRAL

■ Thrombose veineuse profonde

Devant un œdème unilatéral, une thrombose veineuse est le premier diagnostic qui sera évoqué devant :

- Un contexte prédisposant :
  - alitement ;
  - chirurgie récente ;
  - certaines pathologies médicales :
    - insuffisance cardiaque ou respiratoire,
    - cancer évolutif,
    - maladie infectieuse sévère ;
  - des antécédents personnels ou familiaux de maladie thrombo-embolique.
- Des signes cliniques évocateurs :
  - un œdème ferme, douloureux ;
  - une douleur provoquée (signe de Homans) ;
  - une fébricule.

Le diagnostic repose sur l'échographie-doppler des membres inférieurs.

On recherchera systématiquement une complication embolique

- par la clinique : douleur thoracique, dyspnée, angoisse inexpliquée, cyanose ;
- et éventuellement par un angio-scanner, une scintigraphie de ventilation-perfusion.

■ Œdème inflammatoire

On pourra évoquer :

- *une érysipèle* : association d'un érythème du membre, fièvre, et porte d'entrée infectieuse ;
- *une infection profonde de jambe* ou *une fasciite nécrosante,* rare mais grave, avec œdème rapidement progressif, extrêmement douloureux, avec à la palpation crépitation sous-cutanée ;
- *une maladie de Lyme* devant un érythème en cocarde d'évolution centrifuge ;
- *une phlébite superficielle* où on palpera un cordon veineux ;
- *une lymphangite* ;
- une piqûre d'hyménoptère, une morsure de serpent, une réaction allergique ;
- une brûlure ;
- un syndrome des loges : douleur violente, survenant au cours ou après un effort, affectant la loge antéro-externe qui est tendue et douloureuse.

■ Œdème non ou peu inflammatoire

Devant une augmentation de volume du membre inférieur on devra évoquer :

- une compression veineuse unilatérale :

  - les touchers pelviens, la palpation de la région inguinale sont systématiques,
  - un examen morphologique pelvien précisera le diagnostic ;
- un syndrome post-thrombotique ;
- une lésion traumatique (entorse, fracture) ;
- une algodystrophie ;
- une neuropathie végétative.

3. ŒDÈMES BILATÉRAUX

■ Œdèmes d'origine cardiogénique

Un œdème des membres inférieurs ne peut se concevoir qu'en cas de défaillance cardiaque droite ou d'insuffisance cardiaque globale. La sévérité des œdèmes peu paraître disproportionnée par rapport à l'élévation de la pression veineuse centrale, en fonction de facteurs tels l'immobilité, la posture ou une insuffisance veineuse périphérique.

- **Clinique**

  Précédés d'une prise de poids progressive, les œdèmes sont blancs, mous, indolores, bilatéraux et symétriques et prennent le godet.

  L'œdème est habituellement accompagné des autres signes de la défaillance cardiaque droite :
  - hépatomégalie douloureuse ;
  - turgescence jugulaire ;
  - reflux hépato-jugulaire.

  Les œdèmes des séreuses (épanchement pleural, péricardique, ou péritonéal), ou un œdème viscéral (poumon, cerveau, glotte) mettent en jeu le pronostic vital.

  Les signes de la péricardite constrictive ou de la cardiopathie restrictive sont similaires à ceux de l'insuffisance cardiaque droite, avec une élévation de la pression jugulaire, hépatomégalie, ascite et œdème périphérique. Le début peut être insidieux.

- **Étiologies**

  L'échocardiographie est le premier examen à réaliser mais des méthodes invasives (cathétérisme cardiaque) peuvent être nécessaires pour établir un diagnostic définitif.

- Insuffisance ventriculaire droite :
  - cœur pulmonaire chronique des insuffisances respiratoires :
    - broncho-pneumopathies chroniques obstructives,
    - emphysème pulmonaire ;
  - cœur pulmonaire chronique post-embolique ;
  - hypertension artérielle pulmonaire primitive ;
  - endocardite infectieuse du cœur droit ;
  - cardiopathies congénitales plus ou moins complexes dont :
    - communication inter-auriculaire,
    - communication inter-ventriculaire.

- Insuffisance ventriculaire gauche évoluée :
  - hypertension artérielle sévère ;
  - valvulopathies du cœur gauche :
    - insuffisance mitrale,
    - rétrécissement mitral,
    - insuffisance aortique,
    - rétrécissement aortique ;
  - infarctus du myocarde ;
  - cardiomyopathie hypertrophique obstructive.
- Cardiomyopathies primitives et secondaires :
  - hypertrophiques ;
  - ou dilatées,

  dont on recherchera une cause : coronarienne, alcoolisme, amylose, hémochromatose...
- Fibrose endomyocardique.
- Sclérodermie.
- Fibro-élastose de l'endocarde.
- Péricardite constrictive :

  Dont les étiologies sont surtout les péricardites bactériennes (tuberculose, péricardites suppurées), les séquelles d'hémopéricarde, les péricardites post-radiques, parfois les péricardites aiguës bénignes.

■ Maladies rénales

Cliniquement, les œdèmes sont blancs mous indolores, bilatéraux et symétriques, et prennent le godet. L'origine rénale est aisément évoquée devant :

- une oligoanurie ;
- une élévation de la créatininémie ;
- ou une protéinurie supérieure à 3 g/24 heures qui définit le syndrome néphrotique, lorsqu'il s'associe à une hypoprotidémie (< 60 g/l) et à une hypoalbuminémie (< 30 g/l).

- *Insuffisance rénale*

  L'œdème est lié à l'expansion volémique induite par une incapacité rénale à excréter le sodium. La rétention de sodium est principalement liée à une augmentation de la réabsorption tubulaire.
- *Syndrome néphritique aigu*

  Le tableau est brutal chez un enfant, souvent précédé d'une infection ORL, associant :
  - œdèmes ;
  - HTA ;
  - insuffisance rénale modérée résolutive ;
  - protéinurie et hématurie ;
  - les signes de gravités sont :
    - HTA sévère,
    - convulsions,
    - insuffisance cardiaque.

L'étiologie est post-streptococcique. La ponction biopsie rénale n'est pas systématique.

- *Syndrome néphrotique*

  Le syndrome néphrotique est lié à une glomérulopathie évoluée, avec augmentation de la perméabilité glomérulaire aux macromolécules. Il est caractérisé par :
  - une protéinurie sévère, supérieure à 3 g/24 heures ;
  - une hypoalbuminémie ;
  - une hyperlipidémie.

On recherchera une hématurie, une hypertension artérielle et une insuffisance rénale (syndrome néphrotique impur).

Les signes de gravité sont :
- l'insuffisance rénale ;
- une HTA ;
- une insuffisance cardiaque ;
- une oligo-anurie.

L'œdème résulte :
- essentiellement d'une rétention sodée primitive due à une réabsorption tubulaire de sodium ;
- accessoirement d'une chute de la pression oncotique liée à l'hypoalbuminémie (inférieure à 15-20 g/l).

La biopsie rénale est indispensable sauf chez l'enfant en cas de syndrome néphrotique pur (lésions glomérulaires minimes).

Les étiologies sont :
- une glomérulopathie primitive ;
- une glomérulopathie secondaire :
  - maladies générales :
    - diabète +++,
  - maladies systémiques :
    - lupus érythémateux disséminé,
    - vascularites (Wegener, micropolyangéite…),
    - amylose AL ou AA,
    - paranéoplasique (glomérulopathie extra-membraneuse),
  - infectieuses,
  - bactériennes :
    - streptocoques,
    - endocardite,
  - virales :
    - VIH,
    - hépatite C (cryoglobulinémie),
    - hépatite B rarement.

■ Insuffisance hépato-cellulaire

Les œdèmes de l'insuffisance hépatique sont liés :
- à l'hypoalbuminémie sévère, diminuant la pression oncotique ;
- à une rétention hydrosodée importante liée à la baisse du volume systémique efficace qui entraîne une réabsorption hydro-sodée rénale.

La clinique repose sur la constatation :

- d'une hépatomégalie de consistance souvent dure ;
- d'un ictère ;
- d'une ascite ;
- d'une circulation collatérale.

et recherchera les signes de gravité :

- une encéphalopathie hépatique ;
- un syndrome hémorragique ;
- une insuffisance rénale.

Les étiologies sont dominées par la *cirrhose éthylique* mais on pensera aussi :

- aux cirrhoses post-hépatitiques : hépatite B et surtout hépatite C ;
- aux étiologies plus rares :
  - hémochromatose,
  - maladie de Wilson,
  - déficit en $\alpha 1$ antitrypsine.

Une recherche de l'hépatocarcinome sera systématique.

■ Hypoprotidémie

Par une diminution de la pression oncotique, toute hypoalbuminémie (essentiellement inférieure à 20 g/l) peut engendrer des œdèmes. Les causes sont :

- une dénutrition ou une malnutrition avec carence d'apport protidique ;
- une malabsorption intestinale (entéropathies inflammatoires, maladie cœliaque, maladie de Whipple, etc.) ;
- les entéropathies exsudatives.

■ Œdèmes et grossesse

1) Grossesse non pathologique

Des œdèmes périphériques surviennent dans environ 80 % des grossesses normales. Dans la majorité des cas, l'augmentation du poids survient au cours du 2e trimestre.

Les mécanismes sont :

- augmentation du volume plasmatique et rétention sodée ;
- diminution de la concentration protéique plasmatique ;
- augmentation de la pression hydrostatique capillaire à la fin de la grossesse par compression des axes veineux ;
- hyperaldostéronisme ;
- activation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

2) Prééclampsie

Complication redoutée de la grossesse la prééclampsie associe :

- une HTA gravidique (supérieure à 140/90 mm Hg) ;
- des œdèmes, avec une prise de poids rapide et brutale ;
- une protéinurie supérieure à 0,3 g/l, pouvant être néphrotique (> 3,5 g/jour) ;
- une hyperuricémie qui précède l'insuffisance rénale.

La prééclampsie sévère se définit par une hypertension grave ou une HTA gravidique avec un ou plusieurs des signes suivants :

- douleurs épigastriques, nausées, vomissements ;
- céphalées persistantes, hyper-réflectivité ostéo-tendineuse, troubles visuels ;
- protéinurie > à 3,5 g/j ;
- créatininémie > à 100 µmol/L ;
- oliqurie avec diurèse < 20 mL/H ;
- hémolyse ;
- ASAT > à trois fois la norme du laboratoire ;
- thrombopénie < à 100 000/mm^3.

■ Insuffisance veineuse chronique

L'insuffisance veineuse chronique résulte d'une incompétence valvulaire chronique généralement séquellaire d'une thrombose veineuse profonde parfois occulte.

L'œdème peut être uni- ou bilatéral mais est le plus souvent asymétrique. Au début il est mou et indolore, alors que, plus tardivement, des modifications veineuses et dermiques se développent : varicosités, induration, fibrose et pigmentation.

Les œdèmes sont exacerbés par la chaleur et la station assise ou debout prolongée.

Des complications peuvent survenir :

- dermatite ou une cellulite infectieuse ;
- ulcérations, siégeant typiquement autour de la malléole interne.

■ Œdèmes et médicaments

Certains médicaments peuvent entraîner ou aggraver des œdèmes (**tableau 2**).

- Les anti-hypertenseurs comme les antagonistes des canaux calciques ou les vasodilatateurs sont les plus souvent impliqués :
  - inhibiteurs des canaux calciques : dihydropyridines par vasodilatation artérielle ;
  - les vasodilatateurs (diazoxide, minoxidil) par diminution de la pression de perfusion et activation du sytème rénine-angiotensine-aldostérone.
- Les glitazones (troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone) sont responsables d'œdèmes périphériques et pulmonaires, par augmentation du volume plasmatique de mécanisme mal connu.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la synthèse rénale des prostaglandines et peuvent exacerber des œdèmes chez des patients présentant une insuffisance cardiaque ou une cirrhose hépatique sous-jacente.
- Les œstrogènes seuls ou en combinaison avec un progestatif favorisent la rétention de sodium essentiellement chez les patients ayant une maladie hépatique.

■ Œdèmes idiopathiques (ou cycliques)

Affectant les femmes en période d'activité génitale, (3e ou 4e décade), plus ou moins rythmés par le cycle menstruel, les symptômes sont :

- des variations pondérales ;
- un œdème des mains, des jambes ou du visage, ou un ballonnement abdominal ;
- évoluant dans un contexte psychologique particulier.

■ Autres causes

- Origine endocrinienne :
  - myxœdème prétibial de la maladie de Basedow, associé à l'orbitopathie ;
  - infiltration myxoedémateuse de l'hypothyroïdie ;
  - diabète.
- Quelques causes rares :
  - œdème angioneurotique :
    - œdème récidivant sous-cutané ou sous-muqueux lié au déficit en C1Inh,
    - il peut être : héréditaire ou acquis (syndrome lymphoprolifératif) ;
  - syndrome de Clarkson :
    - syndrome de fuite capillaire se caractérisant par des épisodes récurrents d'hypotension avec hémoconcentration, d'hypoalbuminémie et d'œdèmes généralisés, avec une gammaglobuline monoclonale.

Tableau 2. Principaux médicaments susceptibles d'entraîner des œdèmes.

Antidépresseurs
IMAO
Antihypertenseurs
• Inhibiteurs des canaux calciques
– dihydropyridines (nifédipine, amlodipine, félodipine),
– plus rarement phénylalkylamines (verapamil), benzothiazépines (diltiazem)
• Vasodilatateurs directs : hydralazine, minoxidil, diazoxide
• Bêta-bloqueurs
• Antihypertenseurs centraux : clonidine, alphaméthyldopa
• Sympatholytiques : réserpine, guanethidine
Hormones
• Corticostéroides
• Minéralo-corticoïdes
• Œstrogènes – progestérone
• Testostérone
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
• Non sélectifs
• Inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2
• Phénylbutazone
Glitazones
• Troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone

B. Diagnostic d'un lymphœdème

On rechercher en priorité une étiologie secondaire au lymphœdème :

- par une palpation soigneuse des axes lymphatiques, en particulier du creux inguinal, de l'abdomen ;
- par des touchers pelviens ;
- complétés par un examen morphologique de l'abdomen (échographie ou tomodensitométrie).

1. LYMPHŒDÈME SECONDAIRE

- ***À un blocage lymphatique*** secondaire à une chirurgie ou à une radiothérapie pelvienne.
- ***À un blocage lymphatique*** lié à un envahissement cancéreux pelvien.
- ***Une filariose*** sera évoquée après un séjour en zone endémique. Le diagnostic repose sur la découverte d'une hyperéosinophilie, d'anticorps antifilariens et la mise en évidence des microfilaires (Wuchereria bancrofti) dans le sang.

2. LYMPHŒDÈME PRIMITIF

- Affectant la jeune fille post-pubertaire, intéressant le dos du pied et la cheville au début, avec coussinet graisseux rétro-malléolaire. L'évolution peut se faire vers une bilatéralisation.
- Le lymphœdème congénital, traduction d'une dysplasie du système lymphatique, concerne 9 fois sur 10 les membres inférieurs. Dans un tiers des cas, il y a une histoire familiale de lymphœdème.
- Exceptionnellement, un syndrome de Klippel-Trénaunay-Weber (angiomes cutanés, hypertrophie des os et des tissus mous, lymphœdème et parfois fistules artério-veineuses).

CHAPITRE 29 ➤ PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD*

Troisième partie.
Orientation diagnostique
Question 327

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Devant un phénomène de Raynaud, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

Le phénomène de Raynaud est un acrosyndrome vasculaire paroxystique de forte prévalence (3 à 10 % selon les régions) et à nette prédominance féminine. Il se définit par la survenue essentiellement lors d'expositions au froid, plus rarement à l'occasion d'un stress, d'un syndrome hypohémique paroxystique des doigts. Ceux-ci apparaissent blancs, exsangues et anesthésiés, avec une limite très nette par rapport à la peau normale. La durée des symptômes est très variable fonction de la durée d'exposition et de la sévérité de l'acrosyndrome. La recoloration peut être très progressive, ou passer par une phase cyanique puis érythermalgique telle que l'a décrite initialement Maurice Raynaud.

Face à ce type d'acrosyndrome, la préoccupation essentielle du clinicien est d'organiser son interrogatoire et son examen clinique de façon à individualiser les éléments discriminants entre :

- un phénomène de Raynaud primitif ou *maladie de Raynaud ;*
- un phénomène de Raynaud secondaire ou *syndrome de Raynaud.*

Dans l'hypothèse d'une maladie de Raynaud le patient peut être rassuré. Le recours aux examens complémentaires est inutile hormis l'examen capillaroscopique. Dans l'hypothèse d'un syndrome de Raynaud, la stratégie diagnostique doit être logique et orientée par les investigations cliniques.

L'approche clinique d'un phénomène de Raynaud ne se conçoit qu'en parfaite connaissance de sa physiopathologie centrée sur une sensibilité au froid, soit primitive, soit induite par un hypodébit local (artériopathie thrombosante ou embolique) ou un spasme sympathique acquis (dysrégulation neurovasculaire).

- Le premier objectif du clinicien est de confirmer le diagnostic, ce qui n'est pas toujours évident notamment en ce qui concerne l'existence d'une réelle phase syncopale. Une photographie peut être utile dans les cas difficiles.
- Dans un deuxième temps, il convient d'évaluer la gravité du phénomène de Raynaud et ses répercussions notamment au niveau de l'activité professionnelle.

* question validée par le collège des enseignants de médecine vasculaire

- Enfin, la dernière démarche est d'ordre étiologique, basée sur un interrogatoire et un examen clinique précis éventuellement complétés par un examen capillaroscopique.

I. L'INTERROGATOIRE

C'est une étape essentielle du diagnostic qui comprendra :

- **La recherche d'antécédents personnels** ou familiaux d'acrosyndrome ou de migraine étayant l'hypothèse d'un vasospasme primitif.
- **La recherche systématique d'un tabagisme.**
- **Une enquête professionnelle** à la recherche de métiers à risque :
  - exposant aux micro-traumatismes et/ou aux vibrations, tels :
    - l'utilisation répétée d'engins vibrants ou percutants (tronçonneuse, meuleuse, marteau-piqueur, etc.),
    - l'exposition à des traumatismes répétés de l'éminence hypothénar *(surtout lorsque le phénomène de Raynaud touche le territoire cubital)* faisant alors suspecter un syndrome du marteau hypothénar ;
  - l'exposition au chlorure de vinyl monomère (devenue exceptionnelle) ;
  - l'exposition à la silice (dans l'hypothèse d'une sclérodermie professionnelle).
- Une enquête médicamenteuse et toxique :
  - prise de β-bloquants, de dérivés de l'ergot de seigle, de bromocritine ;
  - plus rarement et dans des contextes très particuliers, prescription de bléomycine, de ciclosporine, ou d'interféron ;
  - Toxicomanie (LSD, canabis).
- Une analyse sémiologique du phénomène de Raynaud.

Le diagnostic de maladie de Raynaud peut être écarté sur les constatations suivantes :

- Devant une localisation inhabituelle à savoir :
  - l'atteinte exclusive des premiers doigts qui orientera avant tout vers une dysrégulation neurovasculaire liée à un syndrome du canal carpien ou une thrombose de l'artère radiale ;
  - une atteinte des derniers doigts orientera plus volontiers vers :
    - soit une thrombose de l'artère cubitale, le plus souvent,
    - soit une dysrégulation neurovasculaire liée à une compression du nerf cubital.
- Un mode de déclenchement atypique :
  - pas de rôle privilégié du froid (ou secondaire) ;
  - pas d'amélioration franche de l'acrosyndrome l'été (à interpréter bien sûr en fonction des conditions climatiques).
- L'existence d'une phase cyanique initiale :
  - soit d'emblée ;
  - soit en cours d'évolution,

fera rechercher préférentiellement une maladie sclérodermique ou une étiologie hémorhéologique (cryoglobuline, agglutinine froide).

- **Une aggravation récente** de l'acrosyndrome en dehors de phénomènes environnementaux particuliers (changement de climat, d'activité professionnelle).

L'interrogatoire recherchera également les symptômes susceptibles d'orienter le diagnostic étiologique tels :

- un syndrome sec (xérostomie – xérophtalmie) ;
- une oligo ou polyarthrite ;
- une altération de l'état général ;
- une dyspnée ;
- une dysphagie ;
- ou des symptômes évocateurs d'hypothyroïdie.

II. L'EXAMEN CLINIQUE

Pour être complet, l'examen clinique comportera 4 étapes :

A. Étape 1 : recherche systématique de signes en faveur d'une maladie sclérodermique

Parmi les signes les plus précoces :

- télangiectasies péri unguéales ;
- infarctus pulpaires.

Dans des formes plus évoluées et souvent évidentes d'emblée :

- sclérodactylie plus ou moins franche ;
- raghades péribuccales ;
- limitation à l'ouverture de la bouche avec inversion des lèvres ;
- limitation de la protrusion de la langue ;
- sclérose du frein de la langue ;
- diffusion des télangiectasies à l'ensemble du territoire cutanéo-muqueux.

Les autres collagénoses débutent exceptionnellement par un phénomène de Raynaud. Celui-ci accompagne d'autres manifestations cliniques évocatrices (discutées à l'étape 3).

B. Étape 2 : vasculaire : test d'Allen*

Il est basé essentiellement sur le test d'Allen et la prise de tension artérielle aux deux bras, permettant de diagnostiquer notamment :

- une thrombose de l'artère cubitale par exemple dans le cas d'un syndrome du marteau hypothénar ;
- une ischémie digitale (traumatique – athéromateuse – inflammatoire – embolique).

C. Étape 3 : examen neurologique

Il permet le diagnostic :

- d'un syndrome du canal carpien par la recherche minutieuse d'une hypoesthésie au niveau du territoire concerné notamment la dernière phalange de l'index et du médius, un signe de Tinel, un déficit du court abducteur du pouce ;
- d'un syndrome du cubital au coude (recherche d'un signe de Tinel au coude) ;
- d'un syndrome de compression neuro-vasculaire au niveau du défilé cervico-thoracique.

Rapporter un phénomène de Raynaud à un syndrome costo-claviculaire ou interscalènique est toujours une entreprise difficile tenant compte de la prévalence de cette anomalie anatomique dans la population (entre 10 et 20 %). Pour étayer cette hypothèse, il faut s'assurer :

- d'une concordance entre l'apparition des autres signes évocateurs de défilé cervico-thoracique et du phénomène de Raynaud ou son aggravation. Parmi ces signes, citons les paresthésies nocturnes, la difficulté à maintenir les bras en position élevée. Les choses sont facilitées lorsque le phénomène de Raynaud est unilatéral et que sa topographie est concordante avec la topographie de l'anomalie anatomique concernée ;
- la compression au niveau de la pince costo-claviculaire est confirmée par les manœuvres d'abduction/rétropulsion de l'épaule avec prise concomittante du pouls. Le défilé interscalénique est confirmé par la disparition du pouls lors de la rotation controlatérale de la tête ;
- la manœuvre du chandelier# est considérée comme positive lorsqu'apparaît rapidement :
  - une main blanche persistante,

---

* Le test d'Allen consiste à comprimer l'artère radiale et l'artère cubitale avec les pouces, de demander au patient d'assurer des flexion-extension des doigts sur la main jusqu'à obtenir une main blanche exsangue. L'opérateur libère successivement l'artère radiale et l'artère cubitale en observant la revascularisation de la main. Cette vascularisation doit être homogène du secteur radial vers les secteur cubital ou du secteur cubital vers le secteur radial selon l'artère relâchée en moins de trois secondes. Cette manœuvre permet de diagnostiquer les artères non fonctionnelles (artère radiale – artère cubitale – arcade palmaire) ou une thrombose collatérale des doigts.

La manœuvre du chandelier consiste à demander au patient de maintenir la position du « haut les mains » en assurant des mouvements de flexion-extension des doigts sur la main au rythme d'un par seconde.

- des paresthésies dans le membre concerné, concordantes avec la plainte du patient.

D. Étape 4 : examen général

Elle sera souvent guidée par les données de l'interrogatoire et recherchera à intégrer l'acrosyndrome à un tableau clinique évocateur :

- un syndrome sec (xérostomie, xérophtalmie) ;
- une fibrose pulmonaire par l'auscultation de râles fins au niveau des bases ;
- une hypothyroïdie... ;
- une maladie lupique (vespertilio – polyarthralgies – alopécie – lupus discoïde – atteinte muqueuse...) ;
- toute pathologie entraînant un amaigrissement rapide, dont bien sûr l'anorexie mentale (tableau d'acrocyanose).

III. LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

À l'issue de ces investigations cliniques, le clinicien va s'efforcer de rechercher si l'ensemble des critères antérieurement définis par Allen et Brown permettent de retenir le diagnostic de maladie de Raynaud, à savoir :

- l'apparition des premiers symptômes dans les premières décades ;
- le déclenchement par le froid et la régression l'été ;
- le caractère symétrique des phases syncopales ;
- l'absence d'aggravation récente ;
- la négativité de l'interrogatoire à la recherche d'un facteur professionnel ou médicamenteux ;
- l'absence de troubles trophiques digitaux ;
- l'absence de symptomatologie associée et la négativité de l'examen clinique, notamment en ce qui concerne la recherche d'une maladie sclérodermique, d'une artériopathie des membres supérieurs ou d'une dysrégulation neuro-vasculaire.

À ce stade, en présence des **critères d'Allen et Brown,** le diagnostic de maladie de Raynaud est a priori retenu ; l'existence d'antécédents familiaux de phénomène de Raynaud conforte cette hypothèse. Dans le cas contraire, il y a de fortes présomptions en faveur de l'origine syndromique du phénomène de Raynaud.

La stratégie à adopter dépend alors de ces deux hypothèses :

A. 1re hypothèse : les critères cliniques sont en faveur d'une maladie de Raynaud

Aucun examen complémentaire n'est requis hormis un examen capillaroscopique à la recherche de mégacapillaires (dans les formes débutantes de sclérodermie sans télangiectasie visible). La précocité du diagnostic ne changera cependant en rien l'attitude thérapeutique.

Le bilan « standard » classiquement admis est de validité très douteuse et ne doit être réservé qu'aux phénomènes de Raynaud « suspects ». Il comporte :

- une radiographie des mains (à la recherche de calcification sous-cutanées) ;
- un cliché thoracique (à la recherche d'une fibrose pulmonaire) ;
- la recherche de facteurs antinucléaires ;
- et pour certains auteurs une numération formule sanguine, une TSH voire une recherche de cryoglobulinémie (de rentabilité douteuse en l'absence d'autres signes évocateurs tels une polyarthrite, un purpura ou une atteinte glomérulaire).

B. 2e hypothèse : les critères sont plutôt en faveur d'un syndrome de Raynaud

Les examens complémentaires seront avant tout orientés par l'interrogatoire et l'examen clinique. C'est ainsi que pourront être prescrits selon les situations :

- Devant toute suspicion d'artériopathie traumatique professionnelle inflammatoire ou athéromateuse :
  - examen écho-doppler du membre supérieur avec manœuvre dynamique à la recherche d'une compression costo-claviculaire ou interscalénique.
- Face à un syndrome canalaire :
  - électromyogramme.
- Devant une suspicion de maladie sclérodermique :
  - anticorps anti-centromère (sclérodermies limités) ou anti-SCL70 (sclérodermies systémiques).
- En cas de maladie lupique :
  - anticorps anticorps antinucléaires, anti-DNa natifs et ou anticorps anti-Sm.
- En cas de syndrome de Gougerot-Sjogren :
  - anticorps SSa SSb.
- En cas de syndrome de Sharp :
  - anticorps anti-RNP.
- Devant une suspicion d'hypothyroïdie :
  - TSH.
- Face à un purpura par vascularite avec polyarthrite voire mononévrite :
  - recherche d'une cryoglobulinémie.

Rappelons qu'avant de conclure au caractère primitif d'un phénomène de Raynaud, il est impératif d'exiger *deux ans* d'évolution clinique. Dans le cas inverse, le patient doit être revu en consultation dans les délais nécessaires.

IV. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Dans la mesure du possible, la démarche thérapeutique sera essentiellement orientée vers la prévention. L'intoxication tabagique devra être évaluée et éradiquée. L'enquête médicamenteuse aura pour objectif de repérer les drogues à action vasoconstrictrice et de les substituer par des drogues à visée vasodilatatrice. Cette attitude est particulièrement importante en cas d'hypertension artérielle.

Les règles de prévention contre le froid seront chaque fois rappelées et explicitées (port de gants, graissage des mains, recours à différentes techniques de réchauffement ambulatoire distribuées notamment dans les commerces d'articles de montagne).

Enfin le patient devra être rassuré sur sa « circulation » qu'il considère très souvent dans cette situation comme « mauvaise ».

Le recours aux thérapeutiques médicamenteuses restera exceptionnel et réservé à des formes sévères et à risques (sclérodermie, artérite digitale notamment). Parmi les thérapeutiques orales, rappelons que seule la nifédipine (Adalate®) 10 mg a prouvé son efficacité dans le phénomène de Raynaud. En cas de contre-indication ou d'effets secondaires (œdème) il peut être fait appel au buflomedil, au naftidrofuryl, à la dihydroergocryptine.

En cas de phénomène de Raynaud particulièrement sévère avec complications trophiques évolutives, le recours aux analogues de la prostacycline (Ilomédine® IV) est licite. L'association phénomène de Raynaud – migraines peut causer des problèmes thérapeutiques difficiles ; les stratégies thérapeutiques pouvant être contradictoires. Un avis spécialisé peut être utile.

CONCLUSION

Il faut se rappeler que le phénomène de Raynaud est un acrosyndrome de forte prévalence (entre 3 et 10 % selon les régions) et habituellement banal (dans plus de 80 % des cas). Les examens complémentaires ne se conçoivent donc qu'avec beaucoup de parcimonie et après un examen clinique très soigneux ; la thérapeutique avant tout basée sur la prévention contre le froid, les thérapeutiques vasodilatatrices n'ayant qu'une action très partielle et réservées aux formes graves.

PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD

CONFIRMER LE DIAGNOSTIC

APPRECIER LA SEVERITE
Fréquence
Topographie
Répercussions professionnelles

INTERROGATOIRE

ATC familiaux
Profession (percussion - vibration - froid)
Médicaments - Tabac
Sémiologie topographie et évolutive
Symptômes associés

EXAMEN CLINIQUE

Examen cutané (télangiectasies - sclérodactylie)
Test d'Allen (cause vasculaire)
Examen neurologique (syndrome canalaire)
Manœuvres dynamiques (recherche syndrome du défilé cervico-thoracique)
Examen général

CAPILLAROSCOPIE

Recherche de mégacapillaires

MALADIE DE RAYNAUD

Critères d'Allen et Brown
STOP
(pas de bilan)

ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

Bilan spécifique

RAYNAUD ATYPIQUE SANS ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

Ou délai inférieur à 2 ans
Surveillance clinique et selon les équipes : RP, radios de mains TSH - FAN
Explorations microcirculation

Médicamenteux et toxiques	**Professionnelle**	**Artérielle**	**Sclérodermie**	**Neurologique**	**Général**
βbloquants Bléomycine Cyclosporine Interféron Sympathomimétique Drogues	Marteau hypothénar Vibrations Froid Chlorure de vinyl	Athérome Embolie Vascularites professionnelles Buerger (tabac +++)	Mégacapillaires Sclérodactylie **Lupus** Vespertilio Polyarthrite Glomérulopathie	Canal carpien Cubital au coude Défilé cervico-thoracique	Hypothyroïdie Amaigrissement

TRAITEMENT

Dans tous les cas

- Arrêt du tabac
- Suppression médicaments sensibilisants
- Protection contre le froid +++
- Eventuellement changement poste de travail

Formes sévères

Nifépidine 10 mg x 3 (Adalate®) sous contraception chez la femme jeune

Formes graves

Ilomedine IV

Figure 1

ATC : antécédents ; RP : radiographie pulmonaire ; FAN : facteurs anti-nucléaires

CHAPITRE 30 ➤ PURPURA CHEZ L'ADULTE ET CHEZ L'ENFANT

Troisième partie.
Orientation diagnostique
Question 330

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Devant un purpura chez l'enfant ou chez l'adulte, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

INTRODUCTION

Le purpura est une lésion cutanée traduisant l'extravasation de sang hors des vaisseaux. On en distingue deux grands mécanismes :

- diminution du nombre de plaquettes (***purpura thrombopénique***) ;
- anomalie des vaisseaux (***purpura vasculaire***).

Il faut cependant retenir que certaines causes infectieuses ou médicamenteuses peuvent réaliser les deux types de purpura (**tableau 1**).

Il est facile de différencier le purpura thrombopénique du purpura vasculaire sur des données cliniques et en s'aidant de la numération des plaquettes. Nous centrerons l'exposé sur la démarche diagnostique à adopter devant un purpura vasculaire, le purpura thrombopénique étant traité dans un chapitre spécifique de cet ouvrage (question 335).

Au sein des purpuras d'origine vasculaire, l'urgence est d'éliminer un purpura secondaire à une infection bactérienne, en particulier à méningocoque, mais la cause la plus fréquente est une vascularite, également appelée « angéite », qui peut être soit isolée, soit satellite d'une prise médicamenteuse (hypersensibilité), d'une infection virale, d'une maladie immunologique (vascularite systémique, connectivite), ou d'une hémopathie maligne. Dans un grand nombre de cas, le purpura vasculaire est cependant isolé sans que l'enquête étiologique permette de dépister une maladie associée.

Tableau 1. Grands mécanismes de purpura.

Purpuras vasculaires
• Infectieux : bactérien, viral, parasitaire
• Par fragilité vasculaire
– Purpura de Bateman
– Dermite ocre
• Vascularites, ou « angéites »
• Thrombotiques et emboliques
Purpuras thrombopéniques*
• Thrombopénies centrales
• Troubles de l'hémostase
– CIVD
– Microangiopathies
• Destruction périphérique immunologique
• Trouble de la répartition (rarement cause de purpura)

* La démarche diagnostique à adopter devant un purpura thrombopénique fait l'objet d'un chapitre spécifique.

I. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UN PURPURA

A. Reconnaître un purpura

Le purpura est une lésion par dépôt de sang extravasé dans le derme ou les muqueuses. La lésion élémentaire est de couleur rouge pourpre et a pour principale caractéristique de ne pas s'effacer à la vitropression.

Le purpura peut être :

- pétéchial de petite taille, arrondi, punctiforme ou lenticulaire ;
- ecchymotique en placard ou en nappe ;
- linéaire en vibices.

Le purpura thrombopénique est habituellement *picnotique « en tête d'épingle » et non infiltré. Il peut également être ecchymotique ou associé à de larges hématomes.* L'existence de saignements muqueux (métrorragies, gingivorragies, bulles hémorragiques intrabuccales, epistaxis) est un signe de gravité.

Le purpura vasculaire réalise surtout des *pétéchies, planes souvent infiltrées, parfois nécrotiques ou ecchymotiques,* isolées ou associées à des lésions cutanées inflammatoires papuleuses ou en plaques. Il siège préférentiellement aux membres inférieurs et à l'abdomen et est favorisé par l'orthostatisme. Les ecchymoses sont rares. Il n'y a pas d'hémorragie muqueuse associée.

B. L'interrogatoire

L'interrogatoire précise :

- l'âge, les antécédents personnels et familiaux d'anomalies hématologiques ;
- les traitements en cours et leur chronologie d'introduction par rapport à l'apparition du purpura et l'ancienneté de ce dernier ;
- la notion d'un syndrome fébrile dans les jours ou semaines précédentes qui oriente en priorité vers un purpura d'origine infectieuse ;
- des facteurs de risque pour une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou par les virus des hépatites B (VHB) et C (VHC) (toxicomanie par voie veineuse, transfusion, rapports sexuels non protégés) ;
- des signes d'appel extra-dermatologiques pouvant orienter vers une vascularite systémique ou une connectivite (douleurs abdominales évoquant un purpura rhumatoïde, arthromyalgies, syndrome de Raynaud, syndrome sec oculo-buccal, photosensibilité...).

C. L'examen clinique

- Le premier geste doit être de rechercher des ***lésions hémorragiques associées*** que l'on observe normalement exclusivement au cours du purpura thrombopénique.
- Le deuxième élément clinique capital est la recherche de ***fièvre***. Tout purpura fébrile est suspect d'être infectieux jusqu'à preuve du contraire. Le moindre signe de collapsus (chute de la pression artérielle, tachycardie avec pouls rapide et filant, plus rarement marbrures) doit faire évoquer un purpura fulminans et le traitement débuté en extrême urgence.
- L'examen clinique complet recherche d'***autres lésions cutanées associées*** et de ***signes extra dermatologiques*** qui pourraient orienter le diagnostic :
  - présence d'adénopathies périphériques et d'une splénomégalie qui oriente vers une hémopathie ou une infection virale ;
  - signes digestifs orientant vers une vascularite systémique, en particulier un purpura rhumatoïde ;
  - atteinte articulaire ou musculaire pouvant faire évoquer une vascularite systémique, une connectivite ou une infection (en particulier une endocardite) ;
  - syndrome méningé, souffle cardiaque devant faire éliminer une endocardite ;
  - polyneuropathie orientant vers une vascularite systémique ou une cryoglobulinémie satellite d'une infection par le VHC.

D. Les examens complémentaires de première intention

L'examen biologique de première intention est la numération plaquettaire. L'existence d'une thrombopénie (moins de 150 x 10^9/L plaquettes) oriente vers un purpura thrombopénique. Il est cependant rare qu'une thrombopénie modérée, supérieure à 50 x 10^9/L, explique à elle seule l'apparition d'un purpura. Dans ce dernier cas, il ne faut donc pas limiter l'enquête étiologique au groupe des purpuras thrombopéniques (voir chapitre spécifique) mais tenir compte du contexte clinique pour rechercher une cause appartenant au groupe des purpuras vasculaires (infection, médicament).

La **biopsie d'une lésion cutanée** est parfois utile pour préciser le diagnostic devant un purpura vasculaire, en particulier lorsqu'une vascularite est suspectée. Une **immunofluorescence directe** doit être associée à l'histologie standard. La biopsie doit être réalisée de préférence sur une lésion récente car la réaction inflammatoire présente au sein des lésions plus anciennes peut masquer les signes initiaux et donner des signes non spécifiques. L'intérêt de la biopsie est surtout de pouvoir mettre en évidence une vascularite en sachant que le prélèvement ne porte habituellement que sur le derme superficiel et permet donc rarement de différencier une vascularite cutanée satellite d'une affection bénigne qui va guérir rapidement spontanément (vascularite associée à une virose ou réaction d'hypersensibilité à un médicament par exemple) d'une vascularite systémique grave comme la périartérite noueuse qui atteint les artères de moyen calibre qui ne sont pas visibles sur une biopsie cutanée superficielle. La biopsie peut mettre en évidence une réaction granulomateuse qui oriente vers certaines vascularites systémiques sévères comme l'angéite de Churg et Strauss ou la granulomatose de Wegener. La mise en évidence de dépôts d'IgA en immunofluorescence dans la paroi des vaisseaux est également un élément diagnostique en faveur du diagnostic de purpura rhumatoïde. Enfin, on n'omettra pas de mettre en culture les prélèvements biopsiques en bactériologie, virologie, mais également en mycologie lorsque l'on suspecte une pathologie infectieuse, en particulier chez un patient immunodéprimé.

II. LES CAUSES DE PURPURA VASCULAIRE

Les purpuras vasculaires regroupent tous les purpuras secondaires à des lésions des parois des vaisseaux. Les mécanismes peuvent s'associer mais pour la clarté de l'exposé, nous séparerons les purpuras vasculaires d'origine infectieuse, les purpuras par fragilité vasculaire, les purpuras en rapport avec une vascularite et les purpuras thrombotiques ou emboliques.

A. Purpuras infectieux

La présence de fièvre doit faire éliminer en priorité une cause infectieuse, certaines causes infectieuses représentant une urgence absolue.

Les lésions sont volontiers purpuriques et nécrotiques, s'accompagnant de vésicules et de pustules nécrotiques. De nombreux agents infectieux, bactériens,

viraux, parasitaires peuvent être en cause (**tableau 2**). Les infections virales sont les plus fréquentes et le pronostic est le plus souvent rapidement favorable mais l'urgence est d'éliminer une infection bactérienne sur laquelle nous insisterons en raison de la gravité du pronostic.

Tableau 2. Purpuras vasculaires infectieux : étiologies les plus fréquentes.

Bactériennes
• *Neisseria meningitidis*
• Streptococcus pneumoniae
• Autres streptocoques (endocardite d'Osler +++)
• *Neisseria gonorrheae*
• *Rickettsia conorii* (fièvre boutonneuse méditerranéenne)
Virales
• *Epstein Barr virus* (mononucléose infectieuse)
• Cytomégalovirus (primo-infection)
• Virus de l'immunodéficience humaine
• Hépatites virales
Parasitaires
• Paludisme

Le purpura fulminans est le diagnostic le plus grave et le plus urgent. Survenant le plus souvent chez l'enfant et le nourrisson, en contexte épidémique, il associe un purpura nécrotique, rapidement extensif, et des troubles circulatoires. Le syndrome méningé est au second plan voire absent. Le germe le plus souvent en cause est le méningocoque (*Neisseria meningitidis*), mais le pneumocoque (*Streptococcus pneumonia),* le staphylocoque doré *(Staphyloccocus aureus)* et l'*Haemophilus influenzae* sont également incriminés. *Haemophilus influenzae* est surtout rencontré chez l'enfant. Toute suspicion clinique de purpura fulminans doit faire immédiatement entreprendre un remplissage vasculaire et une antibiothérapie probabiliste avant même le résultat des hémocultures et de l'examen direct de la ponction lombaire. **L'administration d'antibiotique doit être immédiatement commencée, avant même que le patient soit transféré à l'hôpital et que des prélèvements bactériologiques aient été réalisés.** On peut par exemple utiliser le céfotaxime (Claforan®) ou la ceftriaxone (Rocéphine®) à la dose de 2 g par voie veineuse chez l'adulte et 100 mg/kg chez l'enfant. L'examen direct du liquide céphalo-rachidien et les hémocultures confirmeront le plus souvent le diagnostic.

L'endocardite d'Osler doit être systématiquement évoquée devant tout purpura vasculaire en raison de la gravité du pronostic et de l'urgence à la mise en route d'un traitement adapté. L'association d'une fièvre, d'un purpura vasculaire et d'un souffle cardiaque, surtout d'apparition récente ou récemment modifié, doit faire évoquer ce diagnostic. La fièvre peut manquer si le patient a reçu préalablement une antibiothérapie empirique et inadaptée qui peut initialement négativer

les prélèvements bactériologiques. Le purpura peut être associé à d'autres signes cutanés tel qu'un érythème palmo-plantaire, des nodules cutanés d'Osler à la face palmaire des doigts également appelés « faux panaris », des hémorragies en flammèches sous-unguéales. Les hémocultures seront répétées et des prélèvements bactériologiques au niveau des lésions cutanées peuvent aider au diagnostic dans les cas difficiles. L'échocardiographie par voie transthoracique, souvent complétée par une échographie par voie trans-œsophagienne, recherche des végétations valvulaires. Le streptocoque B est le plus fréquemment en cause.

L'origine virale du purpura est suspectée devant l'existence d'un syndrome grippal, d'une angine, d'une polyadénopathie, et biologiquement d'un syndrome mononucléosique et d'une hépatite cytolytique. La réalisation de sérologies virales dépend de l'âge et du terrain. On réalise souvent en première intention une sérologie cytomégalovirus (CMV), éventuellement couplée à une antigénémie, une sérologie du virus Epstein Barr (EBV), une sérologie VIH couplée à une antigénémie P24 car il peut s'agir d'une primo-infection liée au VIH où la sérologie se positive seulement secondairement.

L'origine parasitaire est beaucoup plus rare. La notion d'un voyage de moins de six semaines en zone d'endémie doit faire rechercher un accès palustre de primo-invasion.

B. Purpuras par fragilité vasculaire

Ce sont des purpuras mécaniques. Le purpura est pétéchial ou ecchymotique, non infiltré.

Le purpura de Bateman est un purpura sénile formé de taches ecchymotiques siégeant à la face dorsale des avants bras et des mains, plus rarement des membres inférieurs. Son apparition est favorisée par la prise de corticoïdes par voie orale ou locale. Il peut également être lié à un hypercorticisme endogène (syndrome de Cushing).

La dermite ocre, est secondaire à la stase veineuse. C'est un purpura chronique des membres inférieurs, responsables de taches jaunâtres siégeant à la face interne de la jambe et de la région sous malléolaire, parfois de plaques violettes et pigmentées. Il survient dans un contexte de stase veineuse ou de maladie post-thombotique.

Les fragilités vasculaires constitutionnelles sont rares et apparaissent aux plus jeunes âges de la vie. Elles se manifestent par un purpura localisé après un traumatisme mineur. Elles peuvent être isolées ou s'associer à une maladie du tissu élastique (syndrome d'Ehlers-Danlos, pseudo xanthome élastique).

Au cours du ***scorbut*** (carence en vitamine C), le purpura s'associe à une asthénie intense, des douleurs musculaires et des gingivorragies.

L'amylose peut donner un purpura en rapport avec des dépôts péri-vasculaires de substance amyloïde, qui prédomine aux zones de frottement (purpura linéaire, « de flagellation ») et sur les paupières supérieures.

C. Purpuras des vascularites ou « angéites »

La vascularite, ou « angéite », est définie par une inflammation de la paroi vasculaire et du tissu conjonctif péri-vasculaire pouvant toucher les veines, les capillaires, les artères de plus ou moins gros calibre, parfois associée à une réaction granulomateuse. La découverte d'une vascularite cutanée peut correspondre à de très nombreuses situations pathologiques allant de pathologies bénignes où la vascularite est limitée à la peau et ne nécessitant pas de traitement jusqu'à des maladies graves parfois associées à une vascularite multiviscérale dite « systémique » mettant en jeu le pronostic vital et nécessitant un traitement lourd. *La découverte d'une vascularite sur la biopsie cutanée doit donc toujours être interprétée en fonction du contexte clinique et biologique.*

Au plan sémiologique, le purpura des vascularites est infiltré et prédomine dans les zones déclives. Il est volontiers nécrotique et associé à d'autres lésions cutanées dont la présence est très évocatrice du diagnostic de vascularite : papules, urticaire fixe, livedo, nodules hypodermiques.

Une vascularite cutanée peut correspondre à de nombreuses étiologies dont la liste est détaillée dans le **tableau 3**. Elle peut survenir au cours des maladies systémiques, qu'il s'agisse des vascularites systémiques ou des connectivites, après la prise de nombreux médicaments (vascularite d'hypersensibilité), au cours d'affections malignes et en particulier les hémopathies lymphoïdes. De nombreuses infections virales peuvent également s'accompagner d'un purpura vasculaire habituellement transitoire mais l'évolution peut-être chronique, en particulier au cours de l'infection par le VHC. Au cours de la plupart de ces affections, le purpura peut être associé à la présence d'une cryoglobulinémie, en particulier au cours des hémopathies lymphoïdes et le l'infection par le VHC. Nous ne détaillerons pas toutes ces étiologies mais insisterons uniquement sur les plus fréquentes.

Une ***vascularite systémique*** est suspectée devant la présence d'une atteinte extra-cutanée : arthromyalgies, syndrome de Raynaud, multinévrite, HTA sévère d'apparition récente, atteinte rénale glomérulaire avec anomalie du sédiment urinaire à type de protéinurie ou d'hématurie microscopique, aggravation d'un asthme ancien évoquant une angéite de Churg et Strauss. Le diagnostic est orienté par le contexte clinique et doit conduire à la recherche d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) dont la présence oriente vers certaines vascularites (voir chapitre spécifique). Le diagnostic de vascularite systémique repose le plus souvent sur la mise en évidence d'une vascularite sur la biopsie d'un organe atteint (poumons, rein, nerf périphérique, muscle, etc.). Au sein des vascularites systémiques, le ***purpura rhumatoïde*** est la vascularite la plus fréquente de l'enfant et de l'adolescent. Le début est brusque, le plus souvent fébrile, parfois précédé par un épisode infectieux des voies aériennes supérieures. Un purpura pétéchial prédomine aux membres inférieurs et évolue par poussées favorisées par l'orthostatisme. À ces signes cutanés, s'associent des arthralgies, des douleurs abdominales à type de coliques, des vomissements, de la diarrhée, un maelena. Le tableau peut mimer une urgence chirurgicale. L'atteinte rénale est inconstante mais conditionne le pronostic à long terme. Il s'agit d'une glomérulonéphrite segmentaire et focale à IgA, avec hématurie et

protéinurie. L'atteinte abdominale associée à un purpura doit en priorité faire évoquer ce diagnostic qui peut être confirmé par la mise en évidence d'une gastrite purpurique à la fibroscopie gastrique et par la présence de dépôts d'IgA en immunofluorecence sur la biopsie cutanée.

Tableau 3. Purpuras vasculaires par vascularite cutanée : étiologies les plus fréquentes.

Vascularites médicamenteuses (cf. tableau 4)
Vascularites infectieuses (cf. tableau 2)
Vascularites systémiques
Purpura rhumatoïde
Périartérite noueuse
Polyangéite microscopique
Maladie de Churg et Strauss
Granulomatose de Wegener
Maladie de Kawasaki
Maladie de Behçet
Syndrome de Cogan
Angéite de Buerger
Vascularites des connectivites
Lupus érythémateux disséminé
Polyarthite rhumatoïde
Syndrome de Gougerot-Sjögren
Dermatopolymyosite
Polychondrite atrophiante
Vascularites des affections malignes
Myélodysplasies
Syndromes myéloprolifératifs
Lymphomes
Myélome, maladie de Waldenström
Cancers solides
Autres
Cryoglobulinémies (infection par le VHC surtout)
Déficit en sous fractions du complément C2, C3, C4
Déficit en alpha 1 antitrypsine

Une connectivite est suspectée devant la présence de manifestations extra-cutanées dont certaines peuvent également être présentes au cours des vascularites systémiques (*qs supra*) : arthromyalgies, syndrome de Raynaud, sérites

(pleurésie, péricardite), syndrome sec oculo-buccal, etc. La présence d'anticorps antinucléaires à un titre significatif (> 1/100) est très évocatrice du diagnostic de connectivite et doit conduire à des examens immunologiques plus poussés (anticorps anti-DNA, anticorps anti-antigènes solubles (ECT), dosage du complément) afin de mieux préciser la connectivite en cause.

L'angéite d'hypersensibilité est liée à une ***prise médicamenteuse***. L'interrogatoire précisera la chronologie de tous les médicaments introduits récemment introduits. Les principaux médicaments responsables sont réunis dans le **tableau 4**. Le purpura survient habituellement 7 à 10 jours après l'introduction du médicament. Tous les médicaments suspects seront arrêtés. La réintroduction est proscrite. L'arrêt de la molécule responsable permet le plus souvent une évolution favorable en trois à six semaines.

L'infection par le VHC peut s'accompagner d'un purpura vasculaire lié à la présence d'une cryoglobulinémie qui n'est pas corrélée à la sévérité de l'atteinte hépatique. Les poussées de purpura qui prédomine aux membres inférieurs et aux extrémités sont favorisées par l'exposition au froid. Elles peuvent s'associer à des arthralgies. La gravité est conditionnée par l'existence d'une atteinte du système nerveux périphérique (polyneuropathie) et du rein (glomérulopathie).

En résumé, la survenue d'un purpura vasculaire justifie un bilan biologique détaillé à la recherche des étiologies sus-citées : hémocultures complétées par une échographie cardiaque par voie transthoracique voire par voie transœsophagiènne au moindre doute, sérologies et prélèvements bactériologiques en fonction du contexte clinique, créatininémie, protéinurie des 24 heures et analyse du sédiment urinaire, sérologies VIH, VHB, VHC, CMV, EBV, anticorps antinucléaires et anti-Ro-SSA, facteur rhumatoïde, complément total et sous fractions C3 et C4, ANCA, recherche de cryoglobulinémie, électrophorèse et immunoélectrophorèse des protides sériques, tomodensitométrie thoraco-abdominale voire biopsie médullaire si le tableau évoque une hémopathie lymphoïde.

Tableau 4. Vascularites médicamenteuses : étiologies les plus fréquentes.

• Sulfamides antibactériens et antidiabétiques
• Bêtalactamines
• Tétracyclines
• Diurétiques thiazidiques
• Allopurinol
• Anti-inflammatoires non stéroïdiens
• Kétoconazole
• Quinine et quinidiniques
• Sels d'or
• Hydantoïnes

D. Purpuras thrombotiques et emboliques

Le purpura thrombotique réalise des lésions nécrotiques souvent de grande taille, entourées d'un liseré purpurique qui fait évoquer une thrombose. Il n'y a

pas comme dans les vascularites d'association à des lésions morphologiquement différentes. Néanmoins, c'est souvent la biopsie cutanée qui fait la différence entre les deux tableaux.

LES ÉTIOLOGIES SONT MULTIPLES

- La ***coagulation intravasculaire disséminée*** peut être secondaire à de nombreux états pathologiques, notamment septiques, tumoraux, obstétricaux ou post-transfusionnels. Elle réalise un purpura extensif, ecchymotique et nécrotique. La dissémination des microthromboses peut entraîner une défaillance multiviscérale. Le diagnostic est fait dans un contexte clinique évocateur sur l'allongement du temps de céphaline activé et l'abaissement du taux de prothrombine, de tous les facteurs de coagulation et du fibrinogène. Les D-dimères et les produits de dégradation de la fibrine (PDF) sont détectables. Il existe une thrombopénie associée.
- Les ***nécroses cutanées induites par l'héparine*** se voient surtout avec les héparines non fractionnées. Elles apparaissent précocement, entre cinq et vingt cinq jours après le début du traitement. Elles s'accompagnent d'une thrombopénie et de thromboses artérielles et/ou veineuses. Le diagnostic repose sur la chronologie d'apparition des signes et sur la mise en évidence d'anticorps anti-héparine PF4 dépendants.
- Les ***déficits hétérozygotes en protéine C ou S*** peuvent donner des lésions purpuriques ou nécrotiques, après prise d'anticoagulants oraux (anti-vitaminiques K) dans les jours suivant le début du traitement.
- ***Le syndrome des antiphospholipides*** peut comporter des thromboses cutanées qui peuvent simuler une vascularite associées à des lésons purpuriques, un livedo, parfois des nouures.
- ***Les syndromes myéloprolifératifs*** (thrombocytémie essentielle, maladie de Vaquez, leucémie myéloïde chronique, splénomégalie myéloïde) peuvent être responsables d'un purpura nécrotique, d'une érythrocyanose ou d'un syndrome de Raynaud.
- Les ***emboles distaux de cholestérol*** se voient chez un patient athéromateux, souvent au décours d'un geste endo-vasculaire (artériographie) ou de la mise sous anticoagulants. À un purpura nécrotique des membres inférieurs s'associent des orteils pourpres (« blue toe syndrom »), un livedo. Les pouls distaux sont conservés. Les formes les plus graves s'accompagnent d'une atteinte multiviscérale (en particulier digestive et rénale) qui simule une périartérite noueuse.
- Les ***embolies graisseuses*** surviennent chez un patient polytraumatisé présentant un purpura de la partie supérieure du thorax et des paupières, avec le plus souvent des troubles neuropsychiatriques, une insuffisance respiratoire et une insuffisance rénale.
- Une ***cardiopathie emboligène*** peut exceptionnellement se compliquer d'emboles cutanés distaux mimant une vascularite cutanée.

CHAPITRE 31 ➤ SPLÉNOMÉGALIE

Troisième partie.
Orientation diagnostique
Question 332

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Devant une splénomégalie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

Une augmentation du volume de la rate ou splénomégalie est un signe diagnostique pivot dont la constatation dans différents tableaux cliniques est susceptible de modifier les probabilités diagnostiques et dont la seule présence peut conduire au diagnostic de diverses pathologies.

Elle est le plus souvent reconnue par sa recherche systématique dans le cadre d'une démarche diagnostique rigoureuse ou du fait d'une découverte incidente échographique.

Elle peut être suspectée du fait d'une douleur chronique ou d'une pesanteur de l'hypochondre gauche, d'anomalies hématologiques évocatrices d'un hypersplénisme caractérisé par l'existence d'une cytopénie touchant l'une au moins des trois lignées sanguines.

Elle peut être révélée par une douleur brutale accompagnée éventuellement de troubles hémodynamiques témoins d'une rupture, d'un hématome sous-capsulaire, d'un infarctus splénique, complications survenant habituellement sur une rate antérieurement pathologique.

I. DIAGNOSTIC

La palpation en décubitus dorsal ou en décubitus lateral droit par une main posée à plat perpendiculairement aux dernières côtes permet de sentir lors des mouvements respiratoires amples le bord inférieur de la rate qui vient buter contre l'extrémité des doigts et cette perception permet chez l'adulte d'authentifier une splénomégalie, une rate normale dont le poids est d'environ 200 g n'étant pas palpable. Une splénomégalie peut également être cliniquement recherchée par percussion. Cette recherche clinique a une assez bonne spécificité mais une mauvaise sensibilité dépendante de l'examinateur mais non associée à l'expérience.

Une échographie ou une tomodensitométrie peuvent identifier une splénomégalie non reconnue ou non recherchée cliniquement et peuvent aider au diagnostic différentiel des masses du flanc gauche. L'échographie est l'examen qui découvre ou confirme le plus fréquemment une splénomégalie. En échographie une rate normale est homogène, concave vers le haut, et ses dimensions sont de

4 à 8 cm en transversal, de 12 à 14 cm en crânio-caudal et de 8 à 12 cm en antéropostérieur.

La tomodensitométrie donne des informations sur le caractère inhomogène spontanément ou après injection de produit de contraste.

L'IRM avec injection de gadolinium peut apporter des informations complémentaires dans les lésions focales.

II. ÉTIOLOGIES

A. Dans un contexte clinique particulier ou au cours d'une pathologie déjà identifiée

1. LES SPLÉNOMÉGALIES DÉCOUVERTES DANS UN CONTEXTE INFLAMMATOIRE

Elles sont le plus souvent d'origine infectieuse mais peuvent aussi être en rapport avec une maladie systémique ou une pathologie hématologique.

- **Les splénomégalies associées à une infection bactérienne**

Les **infections bactériennes** peuvent être à l'origine de splénomégalies modérées dans un contexte aigu, ou de splénomégalies plus volumineuses dans un cadre subaigu ou chronique. Tous les états septicémiques peuvent s'accompagner d'une splénomégalie témoin de la diffusion hématogène de l'infection, mais elle n'est ni constante ni volumineuse.

L'**endocardite infectieuse** peut s'accompagner d'une splénomégalie associée à d'autres manifestations périphériques.

La **fièvre typhoïde**, la **brucellose**, la **tuberculose** hématogène sont évoquées lorsque la fièvre s'accompagne de leuconeutropénie ou au moins de l'absence d'hyperleucocytose.

Les splénomégalies volumineuses dans un contexte inflammatoire subaigu ou chronique s'observent en cas de tuberculose splénique, de brucellose chronique, de syphilis ; elles sont liées au développement de granulomes.

- **Les splénomégalies associées à une infection virale**

Il s'agit souvent de tableaux clinico-biologiques associant polyadénopathies, splénomégalie, syndrome mononucléosique, cytolyse hépatique.

Les infections par le **virus d'Eptein Barr (EBV)**, à **cytomégalovirus (CMV)**, les primo-infections par le **VIH**, les **hépatites virales aiguës**, la **rubéole** doivent être évoquées. Les études sérologiques confirmeront le diagnostic.

- **Les splénomégalies des infections parasitaires et fongiques**

Les infections à protozoaires et les helminthiases peuvent être responsables de splénomégalies. L'interrogatoire en permettant de préciser l'exposition au risque est un facteur déterminant de leur diagnostic. Cette étiologie est rapidement évoquée chez des patients récemment immigrés ou de retour de voyage, mais elle peut être le fait de contaminations autochtones.

- Le **paludisme** de primo-invasion est rarement à l'origine d'une splénomégalie qui par contre est fréquente dans les régions de forte endémicité où les réinfestations sont fréquentes. Sous le terme de splénomégalie tropicale ou de splénomégalie paludéenne hyper-réactive, on désigne des tableaux cliniques caractérisés par une splénomégalie volumineuse associée fréquemment à une altération de l'état général, à une hyper-IgM et à des pertubations hépatiques.
- Les **leischmanioses viscérales** sont responsables d'un tableau clinicobiologique associant dans les cas typiques fièvre, hépatosplénomégalie, pancytopénie, hypergammaglobulinémie. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du parasite dans un tissu éventuellement par ponction splénique et sur des sérologies en défaut chez les immunodéprimés, en particulier les co-infectés leishmanies-VIH.
- Les **bilharzioses ou schistosomiases** peuvent se présenter en phase aiguë, quelle que soit l'espèce en cause sous forme d'un tableau clinique associant fièvre, éosinophilie et hépatosplénomégalie, en phase tardive *schistosomia mansoni* et *schistosomia japonicum* peuvent être responsables d'une splénomégalie par le biais d'une hypertension portale.
- L'**hydatidose**, infection helminthique endémique dans la plupart des pays où se pratique l'élevage des moutons peut être la cause d'une splénomégalie habituellement en relation avec l'atteinte hépatique ou avec la localisation splénique des kystes.
- Les **trypanosomiases**, les **toxoplasmoses** aiguës, **l'amibiase chronique**, les **distomatoses**, les histoplasmoses disséminées, les coccidioïdiomycoses sont également des causes possibles de splénomégalies.

■ Les splénomégalies des maladies systémiques

Le lupus érythémateux systémique, la maladie de Still, les fièvres héréditaires, la sarcoïdose peuvent être la cause de splénomégalies qui s'observent le plus souvent dans des tableaux cliniques associant fièvre, douleurs articulaires, manifestations cutanées.

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, la constatation d'une neutropénie, d'une lymphocytose et éventuellement d'une splénomégalie correspond au diagnostic de **syndrome de Felty**. Un tableau clinique voisin peut cependant correspondre à une leucémie à grands lymphocytes granuleux.

D'exceptionnelles splénomégalies très volumineuses ont été rapportées dans la sarcoïdose.

■ Le syndrome d'activation macrophagique

Les tableaux cliniques aigus associant fièvre, splénomégalie ou hépatosplénomégalie et cytopénies diverses, thrombopénie, leucopénie, anémie doivent faire évoquer un syndrome d'activation macrophagique. Ce syndrome peut s'observer en présence d'un déficit immunitaire préexistant, soit congénital soit acquis ou au cours d'hémopathies malignes. Il est souvent déclenché par une

infection qui doit être systématiquement recherchée. Une hypertriglyceridémie, une hypofibrinogénémie, sont des arguments diagnostiques d'orientation.

L'argument diagnostique décisif est apporté par le myélogramme qui montre des images d'hémophagocytose avec des macrophages différenciés phagocytant des globules rouges, des plaquettes, des polynucléaires.

2. LES SPLÉNOMÉGALIES DÉCOUVERTES DANS UN CONTEXTE D'HYPERTENSION PORTALE

La rate étant située sur la circulation portale, toute hypertension pourra provoquer une splénomégalie congestive. Une hépatomégalie, des signes d'hypertension portale, un ictère peuvent être associés à la splénomégalie.

La majorité des cas est représentée par les **cirrhoses hépatiques** qu'elle qu'en soit l'étiologie, la cirrhose hépatique alcoolique étant la plus fréquente.

Les **thromboses de la veine porte** et le **syndrome de Budd-Chiari** (thromboses des veines sus-hépatiques) sont, lorsqu'ils ne compliquent pas une cirrhose, des pathologies rares qui justifient la recherche d'une néoplasie profonde, d'une thrombophilie et la réalisation d'une biopsie ostéomédullaire avec culture de moelle. Dans ces situations et en particulier dans le syndrome de Budd-Chiari où une splénomégalie est notée dans 10 % des cas la splénomégalie peut être liée non à la congestion vasculaire mais à la pathologie myéloproliférative.

3. LES SPLÉNOMÉGALIES DÉCOUVERTES DANS UN CONTEXTE DE MALADIE HÉMATOLOGIQUE

Une pathologie hématologique peut être suspectée devant des tableaux cliniques associant splénomégalie et polyadénopathies, ou des tableaux clinicobiologiques associant splénomégalie et anomalies d'une ou plusieurs lignées sanguines. Elle peut être la conséquence d'un processus physiopathologique notamment dans le cadre d'une hémolyse ou être en rapport avec une infiltration du parenchyme splénique par des cellules tumorales.

■ Les pathologies hémolytiques

Toutes les formes d'hémolyse dont le siège de destruction érythrocytaire est extra-vasculaire s'accompagnent d'une splénomégalie. L'existence d'une hémolyse est traduite par une anémie inconstante, une réticulocytose augmentée, une bilirubinémie indirecte élevée, une haptoglobine effondrée. L'anomalie qui provoque la destruction prématurée des globules rouges peut être constitutionnelle ou acquise.

a) Les anémies hémolytiques constitutionnelles

Elles peuvent être liées à des anomalies de la membrane du globule rouge, à des enzymopathies ou à des hémoglobinopathies.

- les anomalies morphologiques érytrocytaires permettent d'orienter le diagnostic vers une anomalie de la membrane. Il s'agit le plus souvent d'une maladie de Minkowski-Chauffard ;
- l'origine ethnique, l'existence de poussées d'hémolyse lors de prises médicamenteuses, l'examen des hématies (corps de Heinz, ponctuations basophiles) permettent de suspecter une enzymopa-

thie érythrocytaire dont les plus fréquentes sont les déficits en glucose 6 phosphate déshydrogénase et les déficits en pyruvate kinase ;

– l'origine ethnique, l'aspect morphologique des hématies (microcytose, falciformation) conduisent également à suspecter une anomalie génétique de l'hémoglobine qu'il s'agisse d'une thalassémie, d'une drépanocytose ou d'une hémoglobinopathie moins fréquente, et à demander une électrophorèse de l'hémoglobine et éventuellement d'autres investigations.

b) Les anémies hémolytiques acquises

Elles peuvent être liées à des mécanismes immunologiques, à un traumatisme des hématies dans la circulation, à une anomalie acquise de la membrane, à un hypersplénisme.

Les mécanismes immunologiques sont reconnus grâce au test de Coombs.

■ **Les syndromes myéloprolifératifs**

Tous les syndromes myéloprolifératifs : polyglobulie vraie, thrombocytémie essentielle, splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive, leucémie myéloïde chronique peuvent s'accompagner de splénomégalie. Les modifications des lignées sanguines et le myélogramme sont le plus souvent évocateurs.

- La **splénomégalie myéloïde** ou myélofibrose avec métaplasie myéloïde est l'affection qui donne les rates les plus volumineuses. Son diagnostic est parfois difficile et l'association d'une splénomégalie à une myélofibrose isolée peut révéler une pathologie lymphoïde dont le diagnostic repose sur la splénectomie.
- La **leucémie myéloïde chronique** suspectée devant une augmentation des globules blancs et des plaquettes est habituellement facilement diagnostiquée par l'identification par étude cytogénétique ou PCR du chromosome Philadelphie, translocation entre les chromosomes 9 et 22.
- La **maladie de Vaquez** ou polyglobulie essentielle est le diagnostic évoqué en présence d'une polyglobulie vraie associée à une splénomégalie, mais une insuffisance respiratoire chronique avec polyglobulie secondaire et insuffisance cardiaque droite peut être la cause d'une splénomégalie congestive.

■ **Les leucémies aiguës myéloïdes**

Les **leucémies myéloïdes aiguës** quelque soit leur phénotype peuvent être une cause de splénomégalie. La splénomégalie est liée à une infiltration de la pulpe rouge par des cellules néoplasiques. L'association à la splénomégalie d'une insuffisance médullaire et la présence de cellules immatures dans le sang permettent d'évoquer d'emblée ce diagnostic.

■ **Les hémopathies lymphoïdes et lymphoplasmocytaires prolifératives**

La splénomégalie est liée dans la grande majorité des cas à une augmentation focale ou diffuse des cellules lymphoïdes dans la pulpe blanche. La présence

d'adénopathies et le passage dans le sang d'éléments lymphoïdes atypiques sont évocatrices.

- *La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)*

  Facilement suspectée sur la présence d'éléments immatures dans le sang périphérique, son diagnostic dépend de l'immunophénotypage et de la reconnaissance d'anomalies cytogénétiques spécifiques présentes chez 60 à 75 % des patients. Une splénomégalie est observée dans environ 70 % des LAL. L'ampleur de la splénomégalie à une valeur pronostique chez l'enfant.

- *La leucémie lymphoïde chronique (LLC)*

  Lorsqu'une LLC est la cause d'une splénomégalie elle s'accompagne d'une hyperleucocytose avec lymphocytose permettant un diagnostic facile. Les critères diagnostiques étant une augmentation absolue du nombre de lymphocytes dont la plupart sont petits et d'apparence mature et dont l'immunophénotypage est caractéristique.

  Parmi les sous-groupes de LLC ou les entités voisines, les leucémies à tricholeucocytes et les leucémies prolymphocytaires sont fréquemment la cause d'une splénomégalie.

- *La maladie de Waldenstrom*

  Une splénomégalie est présente dans 15 % des cas. L'immunoélectrophorèse caractérisant une protéine monoclonale de type IgM, l'infiltration lymphoplasmocytaire au myélogramme, la myélofibrose à la biopsie médullaire en permettent le diagnostic.

- *La maladie de Hodgkin*

  Elle est rarement révélée par une splénomégalie, mais l'existence d'une localisation splénique est importante à considérer pour classer en stade une maladie de Hodgkin même si la splénectomie ne s'impose plus pour cette classification.

- *Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH)*

  Une splénomégalie peut être le signe révélateur d'un LMNH mais il existe le plus souvent, associés à la splénomégalie, des adénopathies et/ou une atteinte de la moelle osseuse. Le tableau clinique peut être peu bruyant, évoquant un syndrome prolifératif chronique mais il peut être aussi celui d'une atteinte rapide et sévère de l'état général impliquant de prendre en compte dans le diagnostic différentiel des pathologies infectieuses et immunoallergiques. Parmi les différentes entités nosologiques réunies sous le nom de LMNH, certaines sont plus fréquemment la cause de splénomégalies. Parmi les lymphomes chroniques, c'est le cas des lymphomes à cellules du manteau et des lymphomes de la zone marginale, en particulier de la zone marginale splénique dans lesquels la lymphocytose peut être au premier plan comportant des lymphocytes villeux. Dans les lymphomes lymphoplasmocytaires, dans les lymphomes folliculaires, dans les lymphomes lymphocytiques et lymphoplasmocytoïdes la splénomégalie est plus rarement présente et elle est plus souvent une découverte d'examen

systématique devant un tableau d'adénopathies superficielles témoignant d'emblée du caractère disséminé du processus.

Une splénomégalie s'observe plus volontiers dans les lymphomes dits « agressifs » tels les lymphomes diffus à grande cellules B, les lymphomes de Burkitt, les lymphomes T se présentant sous forme de lymphadénopathie angioimmunoblastique et les lymphomes des immunodéprimés.

4. LES SPLÉNOMÉGALIES DÉCOUVERTES DANS UN CONTEXTE DE MALADIE DE SURCHARGE

- Plusieurs pathologies métaboliques par déficit enzymatique ou anomalies de protéines de transport d'origine génétique entraînant l'accumulation de métabolites anormaux peuvent être la cause de splénomégalies.
- La **maladie de Gaucher**, déficit héréditaire en glucocérébrosidase comporte, dans son phénotype le plus fréquent, pratiquement toujours une splénomégalie dont le volume variable peut être considérable. Le diagnostic repose sur la présence de cellules de Gaucher sur un prélèvement histologique et/ou la présence d'une activité de la bêta-glucosidase intraleucocytaire effondrée.
- D'**autres sphingolipidoses** (maladie de Nieman Pick) et certaines **mucopolysaccharidoses** (maladie de Hurler) peuvent être la cause de splénomégalies. Dans ces pathologies rares dont les tableaux cliniques sont essentiellement neurologiques la splénomégalie peut être un élément d'orientation diagnostique.

5. LES SPLÉNOMÉGALIES DÉCOUVERTES DANS DES CONTEXTES PATHOLOGIQUES DIVERS

Une splénomégalie peut être également observée dans des situations exceptionnelles ou au cours de diverses affections où elle ne constitue qu'un élément contingent (mastocytoses systémiques, histiocytoses, amyloses systémiques, hypersensibilités médicamenteuses, etc.).

B. Les splénomégalies isolées ou en apparence isolées

La splénomégalie est découverte chez un patient chez lequel aucun signe n'a antérieurement attiré l'attention.

1. LES SPLÉNOMÉGALIES APPAREMMENT ISOLÉES

La reprise de l'interrogatoire (antécédents familiaux d'hémolyse, éthylisme, séjour en zone d'endémie parasitaire, antécédent d'hépatite) et de l'examen clinique (subictère conjonctival, adénopathies), la pratique d'investigations complémentaires systématiques comprenant dans un premier temps « numération formule sanguine avec numération des réticulocytes, dosage de l'haptoglobine, de la bilirubine libre et conjuguée, des LDH, transaminases (ASAT, ALAT), phosphatases alcalines, gamma GT, VS, CRP, électrophorèse des protides, radiographie pulmonaire » peut permettre de se retrouver dans l'un des contextes précédent

et conduire à pratiquer selon l'orientation diagnostique, un examen des selles avec concentration pour recherche d'œufs et parasites, des recherches d'anticorps anti-agents infectieux et d'autoanticorps, un myélogramme, une biopsie médullaire, un immunophénotypage lymphocytaire et une recherche de monoclonalité, une étude des anomalies de la membrane ou des enzymes érytrocytaires, une étude de l'hémoglobine, une tomodensitométrie thoraco-abdominal avec éventuellement biopsie ganglionnaire transpariétale, une biopsie hépatique, une fibroscopie œsogastrique.

2. LES SPLÉNOMÉGALIES ISOLÉES

Il reste des cas où à l'issue de ce bilan la splénomégalie reste isolée, l'imagerie permettant de distinguer des splénomégalies homogènes ou inhomogènes.

■ Les splénomégalies isolées inhomogènes

Les splénomégalies inhomogènes peuvent correspondre à des masses intraspléniques kystiques ou tumorales.

a) Les masses kystiques spléniques

Les 2/3 des kystes spléniques sont des kystes hydatiques mais cette proportion est beaucoup plus faible en cas de kyste isolé chez un malade ayant toujours vécu dans un pays occidental.

Ces kystes spléniques non parasitaires sont très divers. Il peut s'agir de vrais kystes dont les parois sont constituées d'un épithélium ou de pseudokystes dont le revêtement est strictement acellulaire. Les vrais kystes seraient d'origine congénitale par hétérotopie ou tératogénése, les pseudokystes seraient secondaires, post-traumatiques, post-inflammatoires ou dégénératifs.

b) Les masses tumorales uniques ou multiples

L'abord diagnostique de la pathologie tumorale splénique a longtemps reposé sur la splénectomie. Il apparaît actuellement possible d'envisager en première intention une ponction biopsie splénique échoguidée. Les nodules ou masses spléniques peuvent correspondre à un abcès, à une tumeur bénigne (hamartomes, fibromes, hémangiomes, lymphangiomes) ou à des tumeurs malignes (fibrosarcome, hémangioblastome, rhabdomyosarcome, métastase splénique). Ce type de lésions focales peut être également le fait de lymphomes.

■ Les splénomégalies isolées homogènes

Une splénomégalie isolée, homogène, asymptomatique peut être la traduction d'un infiltrat du parenchyme splénique par un processus pathologique à potentiel évolutif susceptible de bénéficier d'une thérapeutique. Les processus les plus souvent en cause sont les lymphomes dont la probabilité est d'autant plus grande que l'âge est élevé et les dimensions de la rate importantes.

En milieu tropical ce type de splénomégalie peut être observé dans le cadre d'une splénomégalie malarienne hyper-réactive. Il s'agit de splénomégalies volumineuses sans mise en évidence de population clonale de lymphocytes qui diminuent d'au moins 40 % en 6 mois sous traitement antimalarique.

De volumineuses rates granulomateuses de type sarcoïdosique peuvent également se présenter sous forme de splénomégalie isolée.

Les seuls actes permettant le diagnostic (ponction susceptible de conduire à une splénectomie ou splénectomie d'emblée) étant grevés d'une morbimortalité non négligeable, on est incité à proposer une simple surveillance chez les sujets jeunes asymptomatiques ne présentant qu'une splénomégalie modérée.

Lorsque, après intervention, il n'y a pas de conclusions histologiques formelles et que l'on ne retient qu'une hyperplasie congestive de la rate, il faut considérer le malade comme un sujet à risque d'hémopathie dans les trois ans qui suivent la splénectomie.

Surtout il faut considérer que la perte d'un organe du système immunitaire, site de destruction des micro-organismes et des particules antigéniques circulantes, lieu d'initiation de la réponse immune humorale et cellulaire rend ces sujets particulièrement vulnérables aux infections à germes encapsulés et nécessite des mesures prophylactiques contre les infections à pneumocoques, méningocoques et *haemophilus influenzae*.

Troisième partie.
Orientation diagnostique
Question 335

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Devant une thrombopénie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

Une thrombopénie est définie par un chiffre de plaquettes inférieur à 150×10^9/L. Elle expose à la survenue de complications hémorragiques qui, en l'absence de trouble associé de l'hémostase ou de la coagulation, ne surviennent que lorsque le chiffre de plaquettes est inférieur à 50×10^9/L. Les complications hémorragiques les plus graves (saignements viscéraux en particulier cérébro-méningés) ne se produisent que lorsque le chiffre de plaquettes est inférieur à 20×10^9/L.

Une thrombopénie peut être centrale par défaut de production, ou périphérique par consommation, anomalie de la répartition, ou destruction immunologique. Le contexte clinique, les données de la numération-formule sanguine et du myélogramme obtenu par ponction sternale, et un bilan simple de l'hémostase permettent dans la majorité des cas de préciser le mécanisme central ou périphérique de la thrombopénie, et le plus souvent d'en suspecter la cause.

I. CONDUITE DIAGNOSTIQUE

A. Circonstances diagnostiques

La thrombopénie est parfois découverte à l'occasion d'une numération systématique chez un patient asymptomatique.

Elle peut être révélée par un syndrome hémorragique avec par ordre de gravité croissante :

- purpura cutané pétéchial ou ecchymotique, plan, ne s'effaçant pas à la vitropression, prédominant aux membres inférieurs ;
- hématomes extensifs, bulles hémorragiques dans la bouche, saignements muqueux à type d'épistaxis (évocatrices lorsqu'elles sont bilatérales), gingivorragies spontanées, méno-métrorragies ;
- les hémorragies viscérales graves sont rares. Elles sont presque toujours précédées par un syndrome hémorragique cutanéo-muqueux lorsque la thrombopénie répond à un mécanisme périphérique. Il peut s'agir d'hémorragies digestives et surtout cérébro-

méningées. Leur risque de survenue est plus élevé au cours des thrombopénies centrales.

B. Examen clinique

1. L'INTERROGATOIRE

Il précise :

- l'ancienneté de la thrombopénie. Il faut s'acharner à récupérer les numérations antérieures rechercher des antécédents personnels ou familiaux d'hémorragie ;
- la liste des médicaments ingérés dans les semaines précédant la survenue de la thrombopénie, même en cas de prise unique. On recherchera également une vaccination récente, notamment par le vaccin contre le virus de l'hépatite B ;
- la présence de facteurs de risque pour l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : transfusions, rapports sexuels non protégés, toxicomanie ;
- une transfusion récente qui oriente vers un purpura post-transfusionnel ;
- un syndrome grippal dans les semaines précédentes ;
- des signes orientant vers une connectivite et un syndrome des anti-phospholipides : arthralgies, photosensibilité, syndrome de Raynaud, alopécie, fausses couches spontanées répétées, thromboses artérielles ou veineuses récidivantes ou non.

2. L'EXAMEN PHYSIQUE

Il apprécie :

- l'importance du syndrome hémorragique (*qs supra*) ;
- la présence d'une organomégalie (adénopathies et/ou d'une splénomégalie) qui oriente vers une hémopathie maligne ou une infection par le VIH ;
- des signes d'hépatopathie chronique (angiomes stellaires, hépatosplénomégalie, érythrose palmaire) qui orientent vers une hypertension portale et une thrombopénie par hypersplénisme ;
- la présence d'un syndrome infectieux.

C. Les examens complementaires

1. IL FAUT EN PRIORITÉ ÉLIMINER UNE FAUSSE THROMBOPÉNIE PAR AGGLUTINATION

- Devant une thrombopénie isolée sans signe hémorragique, il faut éliminer une fausse thrombopénie due à une agglutination des plaquettes *in vitro* secondaire à la présence d'un anticorps anti-plaquettes actif uniquement en présence d'un anticoagulant, l'EDTA. Dans ce cas, l'analyse du frottis sanguin révèle la présence d'agglutinats de plaquet-

tes. Il est confirmé par un contrôle du chiffre de plaquettes effectué sur un ***prélèvement capillaire*** ou dans un tube contenant un autre anticoagulant que l'EDTA tel que le ***citrate***.

2. LES EXAMENS DE PREMIÈRE INTENTION

- La détermination du ***groupe sanguin*** et la recherche d'agglutinines irrégulières est systématique.
- La ***numération formule sanguine (NFS)*** avec une ***analyse soigneuse du frottis*** par l'hémobiologiste est l'examen essentiel. Elle recherche des anomalies qualitatives et/ou quantitatives des autres lignées qui orienteraient vers une thrombopénie centrale telle qu'une macrocytose globulaire ou une monocytoce supérieure à 1 x 10^9/L qui orientent vers un syndrome myélodysplasique ou une leucémie myélomonocytaire chronique. La recherche de schizocytes dont la présence oriente vers une microangiopathie et un compte des réticulocytes sont systématiques.
- ***L'étude de l'hémostase*** comprend une mesure du taux de prothrombine (TP), du temps de céphaline activé (TCA) et du fibrinogène. Si ces examens font suspecter une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), elle est complétée par une mesure des D-dimères et une recherche de produits de dégradation de la fibrine.
- ***Bilan hépatique*** (transaminases, bilirubine, gamma GT, phosphatases alcalines).
- Une ***sérologie du virus de l'immunodéficience humaine*** (VIH) effectuée après en avoir averti le malade et avec son accord.
- Le ***myélogramme*** permet de préciser la nature centrale ou périphérique de la thrombopénie. La moelle est recueillie par une ponction sternale qui peut être réalisée même en cas de thrombopénie profonde. En cas de thrombopénie centrale, il montre une diminution voire une disparition des mégacaryocytes, éventuellement associée en cas de dysplasie à des anomalies morphologiques témoignant d'un trouble de maturation des mégacaryocytes. Il peut également révéler la présence de cellules anormales (leucémiques ou cellules métastatiques). En cas de thrombopénie périphérique, le myélogramme montre une moelle normale et riche en mégacaryocytes. La réalisation du myélogramme est indispensable dans les cas suivants :
  - âge supérieur à 50 ans ;
  - organomégalie (splénomégalie, adénopathie) ;
  - anomalie d'une autre lignée sur la NFS ;
  - absence de réponse aux corticoïdes et aux immunoglobulines si ces traitements ont été administrés sans réalisation préalable du myélogramme ;
  - pour certains, systématiquement avant corticothérapie, notamment chez l'enfant.

En revanche, lorsque la thrombopénie est strictement isolée, sans anomalie des autres lignées après une analyse soigneuse du frottis par un hémobiologiste

expérimenté, chez un adulte jeune ayant un examen clinique normal par ailleurs, la réalisation du myélogramme n'est pas obligatoire car le diagnostic de thrombopénie périphérique est alors très probable.

3. LES EXAMENS DE DEUXIÈME INTENTION

- Une ***échographie abdominale*** est utile pour dépister une splénomégalie chez les patients difficiles à examiner en raison d'une surcharge pondérale.
- Une ***biopsie médullaire*** est réalisée uniquement lorsque le myélogramme ne permet pas de conclure, ou lorsqu'il est nécessaire d'obtenir une appréciation qualitative plus précise de l'hématopoïèse. Contrairement au myélogramme, la biopsie médullaire peut être compliquée par la survenue d'un hématome lorsque la thrombopénie est profonde ce qui, pour certains, nécessite certaines précautions (transfusions de plaquettes ou corticothérapie préalable).
- Lorsque la thrombopénie est périphérique, il faut discuter la réalisation des examens suivants :
  - une recherche ***d'anticorps antiplaquettes*** dans le sérum du patient (test indirect) et/ou fixés à la surface des plaquettes (test direct). Les tests sérologiques n'ont qu'un intérêt limité de dépistage en raison d'une sensibilité et d'une mauvaise spécificité de la technique. Seuls les tests basés sur des techniques d'immunocapture et réservés à des laboratoires spécialisés peuvent être utiles en raison d'une meilleure spécificité. Ces tests sont utiles uniquement lorsqu'il existe un doute diagnostique et en particulier lorsque la thrombopénie est modérée ;
  - des ***sérologies virales*** (EBV, CMV, hépatites B et C...) seront effectuées en plus de la sérologie VIH en fonction du contexte clinique ;
  - la ***recherche d'une connectivite*** et en particulier d'un lupus : recherche d'anticorps antinucléaires et d'anticorps anti-Ro (SSA) complétée par la réalisation d'un test de coombs direct en cas d'anémie ;
  - ***durée de vie isotopique des plaquettes*** : Elle consiste à marquer les plaquettes du patient avec un marqueur isotopique et à mesurer la décroissance de la radioactivité. Ce test n'est pas réalisable lorsque la thrombopénie est profonde ($< 20 \times 10^9$/L). En cas de thrombopénie centrale, la durée de vie des plaquettes est normale ($\approx$ 6 à 8 jours), alors qu'elle est très raccourcie en cas de thrombopénie périphérique ($\leq$ 2 jours). Dans ce dernier cas, cet examen permet également de déterminer le lieu de destruction des plaquettes (splénique et/ou hépatique) ce qui rend cet examen utile, pour certains, pour guider les indications thérapeutiques. Pour un grand nombre d'équipe, cet examen est réservé aux rares situations où le mécanisme de la thrombopénie est peu clair ;

- la ***recherche d'anticorps antiphospholipides*** (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant circulant) : l'intérêt de cette recherche dans l'exploration d'une thrombopénie n'est pas démontré ;
- le ***dosage sérique de la thrombopoïétine (TPO)***. Ce test pour le moment réservé à des protocoles de recherche permettra peut-être à l'avenir de facilement différencier une thrombopénie centrale d'une thrombopénie périphérique. La TPO est un facteur de croissance qui est régulé négativement par la masse mégacaryocytaire. La TPO est donc élevée en cas de thrombopénie centrale alors qu'elle est normale en cas de thrombopénie périphérique.

Au terme de cette démarche diagnostique, il est habituellement possible de préciser le mécanisme central ou périphérique par consommation, anomalie de répartition ou destruction immunologique.

L'étape suivante consiste à apprécier le degré de sévérité de la thrombopénie.

II. APPRÉCIER LA SÉVÉRITÉ DE LA THROMBOPÉNIE

Il est important d'apprécier le risque hémorragique lié à la présence de la thrombopénie car il conditionne les indications thérapeutiques. Ce risque est évalué en se basant sur les critères suivants :

1. L'INTENSITÉ DU SYNDROME HÉMORRAGIQUE

C'est le critère essentiel. Les signes de gravité sont l'existence d'un syndrome hémorragique cutanéo-muqueux important et bien entendu un saignement viscéral important. Au cours du purpura thrombopénique auto-immun (PTAI), la majoration du syndrome hémorragique malgré la mise en route d'un traitement par corticoïdes est un signe de gravité.

2. LE MÉCANISME DE LA THROMBOPÉNIE

À chiffre de plaquettes identique, le risque de complication hémorragique est plus élevé en cas de thrombopénie centrale.

3. LE TERRAIN

Le risque est majoré chez le sujet âgé de plus de 60 ans ou chez le nourrisson, en cas de prise récente de médicaments entraînant un trouble surajouté de l'hémostase ou de la coagulation (d'aspirine, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'antivitamine K), et lorsqu'il est nécessaire de pratiquer un geste traumatique même mineur. L'existence d'une pathologie associée (ulcère gastroduodénal, HTA...) doit également être prise en compte.

4. LE CHIFFRE DE PLAQUETTES

Il est exceptionnel qu'une complication hémorragique grave survienne lorsque le chiffre de plaquettes est supérieur à 20 x 10^9/L, sauf en cas d'anomalies de l'hémostase ou de la coagulation ou de lésions viscérales associées.

Le chiffre de plaquettes interprété isolément est insuffisant pour apprécier le risque hémorragique.

III. ÉTIOLOGIES

A. Thrombopénies centrales

La moelle est pauvre en mégacaryocytes. Il existe une atteinte des autres lignées. Elles sont le plus souvent acquises, les thrombopénies constitutionnelles étant très rares. Les principales causes sont :

1. UNE HÉMOPATHIE MALIGNE

Il peut s'agir aussi bien d'une hémopathie lymphoïde (lymphomes, leucémie lymphoïde chronique...) que d'une leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloblastique. Une place à part doit être faite à la leucémie aiguë à promyélocytes (LAM3) où le mécanisme de la thrombopénie associe une insuffisance de production et une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

2. APLASIE MÉDULLAIRE

Elle peut être idiopathique, secondaire à une exposition à un toxique (radiothérapie, chimiothérapie, médicaments), une infection virale en particulier par l'hépatite A.

3. MYÉLODYSPLASIE ET LEUCÉMIE MYÉLOMONOCYTAIRE CHRONIQUE (LMMC)

Les syndromes myélodysplasiques et la LMMC sont une des principales causes de thrombopénie centrale vue après l'âge de 50 ans. Il peut s'agir d'une myélodysplasie primitive ou secondaire à l'administration souvent prolongée d'un traitement cytotoxique.

4. ENVAHISSEMENT DE LA MOELLE PAR DES CELLULES MÉTASTATIQUES

La ponction sternale montre alors la présence de cellules métastatiques extra-hématopoïétiques. Les cancers les plus souvent en cause sont l'estomac, le sein, la prostate.

5. CARENCE AIGUË EN FOLATES

Une thrombopénie profonde d'installation brutale peut en être le premier signe. Elle survient souvent dans un contexte de réanimation lourde.

6. INTOXICATION ALCOOLIQUE AIGUË

Le contexte clinique est alors évocateur. La thrombopénie est profonde et rapidement régressive et ne s'accompagne habituellement pas de signes hémorragiques.

7. LES THROMBOPÉNIES CENTRALES CONSTITUTIONNELLES

Elles sont très rares. Elles peuvent être congénitales ou héréditaires. Dans ce dernier cas, l'enquête familiale permet souvent d'aboutir au diagnostic.

B. Thrombopénies périphériques par consommation

Il s'agit d'urgences hématologiques nécessitant une prise en charge immédiate par une équipe spécialisée car la plupart de ces étiologies mettent en jeu le pronostic vital.

1. COAGULATION INTRA-VASCULAIRE DISSÉMINÉE CIVD

- Elle s'observe souvent dans une contexte clinique évocateur : sepsis grave, cancer (en particulier prostatique), pathologies obstétricales, LAM3, accident transfusionnel.
- Biologiquement, la thrombopénie s'accompagne d'un abaissement du TP et d'une chute du fibrinogène dont le taux est souvent inférieur à 1 g/L. Le diagnostic est confirmé par la présence de produits de dégradation de la fibrine et par une augmentation du taux des D-dimères.

2. MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES

- On regroupe sous cette dénomination le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), également appelé syndrome de Moschcowitz, et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) au cours duquel l'atteinte rénale est au premier plan alors que la thrombopénie est souvent modérée. On rapproche du SHU le HELLP syndrome qui est une forme grave de toxémie gravidique associant éclampsie, anémie hémolytique, thrombopénie et atteinte hépatique (HELLP : ***H**emolysis, **E**levated **L**iver enzymes, **L**ow **P**latelet count*).
- Le PTT associe de la fièvre, des signes neurologiques centraux fluctuants et un syndrome hémorragique d'intensité habituellement modéré. La thrombopénie est associée à une insuffisance rénale aiguë et une anémie hémolytique (les réticulocytes sont augmentés de même que le taux des LDH et de la bilirubine non conjuguée, le taux de l'haptoglobine est effondré). La présence de schizocytes en grand nombre est le signe essentiel et témoigne du caractère mécanique de l'hémolyse. Le PTT peut accompagner une infection virale en particulier par le VIH, compliquer l'évolution d'un lupus ou d'une greffe de moelle, ou s'observer au cours de certains cancers comme la linite gastrique.

Physiopathologie du PTT

Le PTT est du à la formation de microthromboses disséminées qui expliquent la consommation des plaquettes et l'hémolyse mécanique des globules rouges à leur niveau. Il est caractérisé par la présence de polymères de facteurs Willebrand de haut poids moléculaire. Ces polymères sont normalement clivés sous l'action d'une protéase qui est déficiente au cours du PTT. Le déficit de cette protéase peut être rarement d'origine génétique ou plus fréquemment lié à la présence d'un auto-anticorps antiprotéase.

3. ORIGINE IATROGÈNE

Une thrombopénie par consommation peut survenir lors de la réalisation d'échanges plasmatiques ou d'une circulation extra-corporelle.

4. THROMBOPÉNIES PÉRIPHÉRIQUES PAR ANOMALIE DE RÉPARTITION

- Elles sont presque toujours dues à un hypersplénisme. On retrouve une splénomégalie le plus souvent liée à une hypertension portale en rapport avec une cirrhose.
- La thrombopénie est habituellement modérée avec un chiffre de plaquettes supérieur à 50 x 10^9/L et s'accompagne souvent d'une leuconeutropénie et d'une anémie modérée. Les complications hémorragiques sont rares.
- Le diagnostic repose sur le contexte clinique et sur la mise en évidence de la splénomégalie et éventuellement de signes d'hypertension portale : présence de varices œsophagiennes à la fibroscopie œsogastrique, inversion du flux de la veine porte au doppler que l'on ne voit que dans les cirrhoses évoluées, voire réalisation d'une biopsie hépatique (par voie trans-jugulaire lorsque la thrombopénie est profonde) pour authentifier la présence d'une hépatopathie chronique.

C. Thrombopénies périphériques par destruction immunologique

- Elles peuvent être dues à la présence :
  - d'un auto-anticorps (purpura thrombopénique auto-immun) ;
  - d'un anticorps reconnaissant les plaquettes en présence d'un médicament (mécanisme immuno-allergique) ;
  - d'un allo-anticorps (thrombopénie néo-natale allo-immune et purpura post-transfusionnel).

1. LE PURPURA THROMBOPÉNIQUE AUTO-IMMUN (PTAI)

- Il est dû à l'existence d'auto-anticorps reconnaissant des déterminants antigéniques de la membrane plaquettaire.
- Il peut être isolé ; il est alors considéré comme idiopathique. Il peut aussi compliquer l'évolution d'un lupus où il est parfois associé à une anémie hémolytique auto-immune (syndrome d'Evans) ; une thrombopénie peut également être présente au cours du syndrome des anti-

phospholipides. *Une thrombopénie immunologique* peut plus rarement accompagner une hémopathie lymphoïde (lymphomes, leucémie lymphoïde chronique), ou une infection virale aiguë ou chronique, en particulier par le VIH.

- Le diagnostic de PTAI repose sur les éléments suivants :
- l'examen clinique est normal en dehors du syndrome hémorragique. Il n'y a en particulier pas d'organomégalie ;
- la thrombopénie est isolée sans anomalie des autres lignées ;
- absence d'anomalies de l'hémostase ;
- le myélogramme lorsqu'il est réalisé montre une moelle normale et riche en mégacaryocytes ;
- des anticorps anti-plaquettes sont présents dans le sérum et/ou à la surface des plaquettes dans 60 à 90 % des cas ; leur absence n'élimine pas le diagnostic et dans la majorité des cas, leur recherche est inutile pour retenir le diagnostic.
- une cause médicamenteuse a été éliminée.

- Chez l'enfant, le PTAI survient souvent dans les semaines suivant un syndrome grippal et évolue dans 80 % des cas vers la guérison en quelques semaines. Chez l'adulte, une évolution chronique est au contraire la règle et seuls 20 à 30 % des patients guérissent en moins de 6 mois, spontanément ou après un traitement par corticoïdes et/ou immunoglobulines intraveineuses. La mortalité est nettement inférieure à 5 %.

2. THROMBOPÉNIES IMMUNO-ALLERGIQUES D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE

- Les thrombopénies immuno-allergiques de survenue habituellement brutale sont profondes, et souvent associées à un syndrome hémorragique important. Elles guérissent en moins de 10 jours après l'arrêt du médicament, ou parfois plus lentement chez le sujet âgé ou lorsque la fonction rénale est anormale en raison d'une élimination plus lente du médicament. Les principaux médicaments inducteurs sont les anti-arythmiques (quinidiques, digitaliques), les sulfamides, l'acide valproïque, les antibiotiques, la rifampicine, la cimétidine, les anti-inflammatoire non stéroïdiens. Devant une thrombopénie, tout médicament doit être considéré comme potentiellement responsable, et la règle est d'arrêter tous les médicaments non indispensables.
- Le diagnostic repose principalement sur le contexte clinique (rechercher une modification du traitement dans les jours ayant précédé la découverte de la thrombopénie). L'imputabilité est rarement démontrée avec certitude au laboratoire. Même en cas de doute diagnostique, une épreuve d'éviction-réintroduction est contre-indiquée.
- Une place à part doit être faite aux **thrombopénies à l'héparine** dont le mécanisme est également immuno-allergique mais les caractéristiques cliniques différentes. Elles peuvent se produire avec tous les types d'héparine utilisée mais le risque est plus important lors de l'uti-

lisation des héparines non fractionnées, même à dose préventive, et surviennent habituellement 10 jours après le début du traitement et exceptionnellement au delà du 25e jour. Une surveillance régulière (deux fois par semaine) de la numération des plaquettes doit être systématique dès la mise en route d'un traitement par héparine, même à dose préventive. La thrombopénie est souvent inférieure à 50 x 10^9/L et peut se compliquer de thromboses artérielles ou veineuses graves. Les complications hémorragiques sont rares. La thrombopénie se corrige rapidement après l'arrêt du traitement. Le risque de récidive est élevé en cas de reprise du traitement qui est formellement contre-indiqué et il existe un risque d'allergie croisée entre les différents type d'héparine dans plus de 10 % des cas. Le diagnostic repose sur le contexte, et toute baisse des plaquettes survenant sous héparine doit faire discuter l'interruption du traitement. Une confirmation diagnostique peut être apportée par le laboratoire où différentes techniques permettent de mettre en évidence la présence d'anticorps anti-plaquettes dépendants du facteur 4 plaquettaire.

3. THROMBOPÉNIES PAR ALLO-IMMUNISATION

- Il s'agit d'une cause très rare de thrombopénie. Les glycoprotéines membranaires plaquettaires expriment des polymorphismes antigéniques qui permettent de définir des groupes plaquettaires (phénotype). La transfusion ou la grossesse peuvent entraîner l'apparition d'allo-anticorps anti-plaquettes. Ces allo-anticorps peuvent être alors responsables de thrombopénies néo-natales ou d'un purpura post-transfusionnel. Ces complications sont surtout observées chez des sujets ayant un groupe plaquettaire rare HPA1– (moins de 2 % de la population caucasienne). Ces sujets peuvent synthétiser des allo-anticorps anti-HPA1 lorsqu'ils sont en contact avec des plaquettes de phénotype HPA1+ à la suite d'une grossesse ou d'un transfusion.
- La thrombopénie néo-natale est due au passage transplacentaire d'allo-anticorps de nature IgG de la mère vers l'enfant. Il existe un risque élevé de thrombopénie néo-natale si l'enfant est de phénotype plaquettaire HPA1a+. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'allo-anticorps dans le sérum de la mère et de l'enfant et sur l'étude des phénotypes plaquettaires de la mère, du père et de l'enfant.
- Le purpura post-transfusionnel survient le plus souvent chez des patients de phénotype plaquettaire HPA1a– possédant un allo-anticorps anti-HPA1a apparu lors d'une grossesse ou d'une transfusion antérieure. À l'occasion d'une nouvelle transfusion contenant des plaquettes de phénotype HPA1a–, les allo-anticorps du receveur vont entraîner la destruction des plaquettes transfusées, mais également, pour une raison que l'on ignore, des plaquettes HPA1a– du receveur. La thrombopénie survient habituellement dans les 10 jours qui suivent la transfusion. Il existe un risque de récidive en cas de nouvelle transfusion contenant des plaquettes HPA1+.

Achevé d'imprimer en janvier 2005
dans les ateliers de Normandie Roto Impression s.a.s.
61250 Lonrai
N° d'impression : 05-0220

Imprimé en France